

Einfluß parenteraler Fruktose- bzw. Glukosezufuhr auf die Harnsäurebildung der menschlichen Leber

Felix Hoppe

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Universität München
Kom. Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Karl

Einfluß parenteraler Fruktose- bzw.
Glukosezufuhr auf die Harnsäurebildung
der menschlichen Leber.

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der ge-
samten Medizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität zu München

vorgelegt

von

Felix Hoppe
München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. J. Grunst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H.-J. Karl

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.8.1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	4
1. Untersuchungsgut	4
2. Untersuchungsvorhaben	7
3. Blutgewinnung	7
a. Lebervenenkatheterisation	7
b. Punktion der Arteria femoralis	8
c. Blutentnahme bei dem funktionell anephrischen Patienten	8
4. Leberdurchblutung	8
5. Aufbereitung des Blutes zur Metabolitbestimmung	10
a. Enzymatische Bestimmung	11
Glukose	12
Fruktose	12
L-Lactat	12
b. Farbstoffbestimmungsmethode	13
Anorganisches Phosphat	13
Harnsäure im Serum	13
Harnsäure im Urin	14
III. Ergebnisse	15
1. Einfluß von Fruktose auf die Harn- säureproduktion der menschlichen Leber	15
2. Einfluß von Fruktose auf die Harn- säureausscheidung	16
3. Einfluß von Fruktose auf die Phosphat- aufnahme der Leber	21
4. Einfluß von Fruktose auf die Lactat- konzentrationen im Blut	24

	Seite
5. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäurekonzentration im arterio-venösen Mischblut bei einem anephrischen Patienten	24
a. Ohne Allopurinol-Vorbehandlung	24
b. Mit Allopurinol-Vorbehandlung	25
6. Einfluß von Glukose auf die Harnsäurebildung der Leber	28
7. Einfluß von Glukose auf die Phosphatkonzentrationen in der Arterie und der Lebervene	31
IV. Diskussion	38
1. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäurekonzentration beim Menschen	38
2. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäureausschüttung der Leber	40
3. Einfluß von Fruktose auf die Phosphataufnahme der Leber	42
4. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäureausscheidung	47
5. Einfluß von Fruktose auf den Verteilungsraum für Harnsäure	49
6. Einfluß der Harnsäure-Neusynthese auf die Serum-Harnsäurekonzentration	52
7. Extrahepatische Harnsäurebildung	54
8. Einfluß von Glukose auf die Harnsäurebildung der Leber	55
9. Klinische Bedeutung dieser Ergebnisse	56
V. Zusammenfassung	61
Literaturverzeichnis	63
Verzeichnis der Abkürzungen	70

Einfluß parenteraler Fruktose- bzw. Glukosezufuhr auf die Harnsäurebildung der menschlichen Leber.

I. EINLEITUNG

Eine unerwünschte Nebenwirkung bei rascher, parenteraler Fruktosezufuhr ist ein Anstieg der Serumharnsäurekonzentration (32,47), dagegen konnte dieser Effekt mit Glukose nicht beobachtet werden (17,27).

So berichteten zum erstenmal FÖRSTER, MEHNERT und ALOUGH im Jahre 1967 (18) über eine Fruktose-induzierte Hyperurikämie beim Menschen, später wurden zahlreiche Fruktosebelastungen durchgeführt, die jedoch unterschiedliche Ergebnisse erbrachten (12,18, 20,32,50). SAHEBJAMI und SCALETTAR (50) konnten bei ihren Fruktoseversuchen keinen Anstieg der Serumharnsäure beobachten, dagegen fand BODE et al (9) einen starken Serumharnsäureanstieg, allerdings bei rascher und hoher Fruktosezufuhr. Diese Befunde lassen eine deutliche Abhängigkeit des Serumharnsäureanstiegs von der Zufuhrrate von Fruktose erkennen. So beobachteten HEUCKENKAMP, SCHILL und ZÖLLNER (32) sowie PERHEENTUPA und RAIVIO (47) eine Hyperurikämie bei einer Zufuhrrate von 1.0-1.5 g Fruktose pro kg und Stunde, während bei einer Zufuhr von 0.5 g Fruktose pro kg und Stunde dieser Anstieg ausblieb (50). Als Ursache für den Harnsäureanstieg im venösen Blut wurde eine verminderte Ausscheidung der Harnsäure über die Niere diskutiert, die wiederum durch den nach Fruktosezufuhr bedingten Lactatanstieg erklärt wurde (3,32,47,50). So konnte HEUCKENKAMP et al (32) tatsächlich eine verminderte Harnsäureausscheidung über die Niere während einer Fruktoseinfusion messen. Diese Vorstellung wird

unterstützt durch die Untersuchungen von GIBSON und DOISY aus dem Jahre 1924, die eine verminderte renale Harnsäureausscheidung nach Lactatinfusionen messen konnten. Der Lactateffekt auf die Niere wirkt sich allerdings erst bei Lactatkonzentrationen über ca. 2.0 mM aus (22). Als weitere Ursache für den Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blut nach Fruktosezufuhr könnte außerdem eine gesteigerte Harnsäurebildung der Leber in Frage kommen. Hierfür kommen allerdings mehrere Möglichkeiten in Frage:

1. Eine gesteigerte de Novo-Synthese aus Glutamin und Phosphoribosylpyrophosphat.
2. Ein gesteigerter Abbau der präformierten Purinnukleotide in der Leber.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte nach hochdosierter Fruktosezufuhr neben einem Abfall der Adeninnukleotide in der Leber auch eine vermehrte Ausschüttung von Harnsäure und Allantoin in das Blut beobachtet werden (40,65). Diese Beobachtungen waren jedoch nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, da bei der Ratte die Harnsäure nicht das Endprodukt des Purinkatabolismus ist, sondern mit Hilfe des Enzyms Uricase noch weiter zu Allantoin umgewandelt wird. BODE et al (9) konnte jedoch auch beim Menschen nach Fruktosebelastung von 1.7 g pro Minute einen Abfall der Adeninnukleotide messen. Die Harnsäurebildung in der Leber wurde bisher noch nicht gemessen. Aus den bisher gemessenen Konzentrationsänderungen für Harnsäure während parenteraler Fruktosezufuhr kann keine Aussage über die tatsächlichen Harnsäurebildungsraten der Leber gemacht werden.

Wir hatten nun die Gelegenheit, zusammen mit dem Arbeitskreis von Priv. Doz. Dr. DIETZE, den Einfluß von parenteraler Fruktose- und Glukosezufuhr auf die Harnsäurebildung der menschlichen Leber zu untersuchen. Diese Versuche wurden im Schwabinger

Krankenhaus in München ausgeführt. Um eine Ausschüttungsrate der Leber berechnen zu können, war es erforderlich neben arterieller und lebervenöser Blutuntersuchungen auch den Leberdurchfluß zu erfassen. DIETZE et al (13) hat mit der $^{133}\text{Xenon}$ inhalationstechnik eine Methode ausgearbeitet mit der es möglich war, den Leberdurchfluß unblutig zu bestimmen, ohne daß dabei die Probanden beeinträchtigt wurden. Eine Voraussetzung für diese Methodik ist weiterhin, daß das Substratangebot an die Leber aus Pfortader und arteriellem System gleich groß ist. GRUNST (25) hat in einer Versuchsreihe festgestellt, daß dies bei 15 Stunden nüchternen Probanden zumindest für die Harnsäure der Fall ist.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß von Fruktose und Glukose auf die Harnsäurebildung der menschlichen Leber bei stoffwechselgesunden, freiwilligen Probanden direkt untersucht. Bei einem Teil der untersuchten Personen bestimmten wir vor und während des Experimentes zusätzlich die Harnsäureausscheidung über die Niere. Des weiteren untersuchten wir bei einem funktionell anephrischen Patienten mit und ohne Allopurinolbehandlung den Einfluß von Fruktose auf die Harnsäurekonzentrationsänderung im Blut. Außerdem wurde bei allen Versuchen noch weitere Metabolite (Phosphat, Lactat) mitgemessen, die eine zusätzliche Aussage über den Regulationsmechanismus zulassen.

II. METHODIK

1. Untersuchungsgut

a. Stoffwechselgesunde Probanden

Für diese Studie wurden nur freiwillige und stoffwechselgesunde Personen herangezogen. Es handelte sich bei den Probanden ausschließlich um Medizinstudenten oder um Mediziner mit einer abgeschlossenen Ausbildung. Die Probanden wurden zu Beginn des Versuches über den Zweck und den Umfang sowie über die möglichen Risiken ausführlich unterrichtet. Die Personen mußten klinisch gesund sein und durften weder an einer Lebererkrankung, einer Systemerkrankung, einer Allergie noch an einer psychischen Erkrankung leiden oder eine solche durchgemacht haben. Um sicher zu gehen wurde neben einer klinischen Untersuchung und einer genauen Anamnese auch eine Blutuntersuchung durchgeführt. Diese Vorsorgeuntersuchungen erfolgten nach gebräuchlichen Methoden im Routinelabor. Bei Verdacht auf eine der oben genannten Erkrankungen wurde der Betreffende von der Studie ausgeschlossen. Die Probanden hatten ein Durchschnittsalter von 25,3 Jahren, eine Durchschnittsgröße von 177,3 cm und ein Durchschnittsgewicht von 72,2 kg. Folgende Blutwerte wurden im Routinelabor bestimmt: GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Quick-Wert, Cholesterin, Triglyceride. Die einzelnen Werte sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

b. Funktionell anephrische Patienten

Es handelte sich hierbei um Patienten, die wegen einer dekompensierten Niereninsuffizienz in der Klinik dialysiert wurden. Diese Patienten erhielten unmittelbar vor Beginn der Dialyse die Fruktose- bzw. Glukoseinfusion. Ausser der Niereninsuffizienz und

Tabelle 1

Klinische Daten der Probanden
für die Fruktoseversuche

Name	Geschlecht	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	GCT mU/ml	GFT mU/ml	AP mU/ml	Bili mg/100ml	Quick %	Chol mg/100ml	TG mg/100ml
W.H.	m	22	176	80	12	7	115	0.6	91	185	159
R.St.	m	22	172	66	8	6	83	1.0	86	240	71
R.Mn.	m	37	182	72	8	6	68	0.7	100	235	119
F.S.	m	22	172	62	7	4	67	0.8	95	170	143
A.R.	m	26	183	67	12	7	79	0.8	95	185	87
H.G.	m	24	185	80	12	10	70	0.7	100	160	180
R.B.	m	24	170	68	11	11	93	1.0	100	180	62
A.R.	m	25	172	70	12	10	90	0.9	90	180	140

11. 2

Klinische Daten der Probanden
für die Glukoseversuche

Name	Geschlecht	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	GOT mU/ml	GPT mU/ml	AP mU/ml	Bili mg/100ml	Quick %	Chol mg/100ml	TG mg/100ml
G.S.	m	23	168	66	9	4	56	0.9	100	195	120
M.K.	m	24	187	78	9	7	78	0.8	100	145	73
M.S.	m	23	180	73	9	5	117	0.9	100	175	124
H.U.	m	26	182	76	12	16	110	0.8	100	185	115
J.R.	m	31	176	74	8	10	160	0.7	80	210	180

und der dadurch bedingten Stoffwechseländerungen lagen bei diesen Personen keine weiteren Stoffwechselstörungen vor, insbesondere kein klinisch manifester Diabetes, keine Lebererkrankung und keine manifeste Herzinsuffizienz. Es wurde darauf geachtet, daß die maximal entnommene Blutmenge für die Untersuchung 10 ml nicht überschritt.

2. Untersuchungsvorhaben

Den Probanden wurde zur Auflage gemacht, daß sie 15 Stunden vor Versuchsbeginn keine Nahrung mehr zu sich nehmen sollten. Die Fruktose- bzw. Glukoseinfusion wurde über die Vena cubitalis des rechten Armes infundiert. Die Dosierung betrug in den ersten 5 Min. 10 g Fruktose bzw. Glukose, danach 0.5 g pro kg und Stunde. Die Blutentnahmen erfolgten zeitsynchron aus der Arteria femoralis und aus der Vena hepatica. Nach einer Kontrollperiode in der zu den Zeiten 0, 10, 20 und 30 Minuten Blut entnommen wurde, erfolgte die Fruktose- bzw. Glukoseinfusion mit Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 35, 40, 50, 60, 70, 80 und 90 Minuten, so daß die eigentliche Meßperiode 60 Minuten betrug. Bei einem Teil der Probanden wurde vor und nach dem Versuch sowohl die absolute stündliche als auch fraktionelle Harnsäureausscheidung bestimmt.

3. Blutgewinnung (siehe Abbildung 1)

a. Lebervenenkatheterisation

Alle Eingriffe wurden unter absolut sterilen Verhältnissen in einem Operationsraum vorgenommen. Die Lagerung des Probanden erfolgte auf einem fahrbaren Röntgentisch. Nach gründlicher Desinfektion des linken Armes wurde der Katheter von der linken Ellenbeuge unter Röntgenkontrolle in die rechte große Lebervene gelegt. Es wurde ein Dacron-Katheter Größe 7 verwendet (US-Katheter and Instrument Cor-

poration, Glenforce, New York, USA). Der Katheter wurde während des 90-minütigen Versuches mit einer heparinhaltigen 0.9 %-igen NaCl-Lösung durchgängig gehalten.

b. Punktion der Arteria femoralis

Zur Punktion der Arteria femoralis benutzten wir eine Original-Seldingernadel (Größe PE 160, Firma KIFA, Schweden). Die Nadel wurde etwa 4 cm unterhalb des Leistenbandes in die rechte Arterie eingeführt. Dieser Zugang wurde ebenfalls mit einer heparinisierten Kochsalzlösung durchgängig gehalten.

c. Blutentnahme bei dem funktionell anephrischen Patienten

Bei dem funktionell anephrischen Patienten aus dem Hämodialyseprogramm erfolgte die Blutentnahme unmittelbar vor Hämodialysebeginn aus dem arteriellen Schenkel des Gimino-Shunt's, während die Zufuhr der Fruktose- bzw. Glukoselösung über den venösen Schenkel des Shunt's erfolgte. Im Anschluß an den Versuch konnte über dieselben Zugänge die Hämodialyse angeschlossen werden.

4. Leberdurchblutung

Um qualitative Stoffwechseluntersuchungen an der Leber durchführen zu können, ist es notwendig neben arteriellen und lebervenösen Blutentnahmen auch die Leberdurchblutung zu messen. Der Leberdurchfluß wurde mit der von DIETZE et al (13) entwickelten $^{133}\text{Xenon}$ -inhalationstechnik bestimmt. Dieses Verfahren besitzt gegenüber den früher verwendeten Farbstoff-Clearance-Methoden (Bromthalein, Indocyangrün) den Vorteil, daß es ungefährlich, stoffwechselunabhängig und gut reproduzierbar ist (13). Der Proband inhaliert das radioaktiv markierte $^{133}\text{Xenon}$ /Sauerstoffgemisch und führt es so der Leber zu.

V E R S U C H S A N O R D N U N G

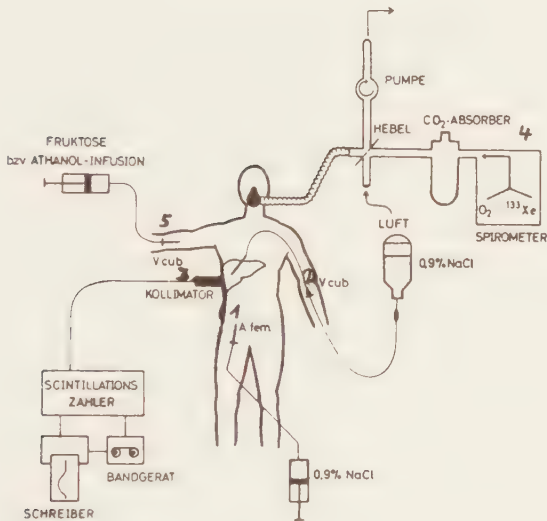


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung mit der Leberdurchblutungsmessung sowie der dazu erforderlichen Geräte.

- (1) Seldingernadel in der A. femoralis.
- (2) Lebervenenkatheter vom li. Arm aus in die rechte Lebervene gelegt.
- (3) Kollimator über der Leber des Probanden, sowie Szintillationszähler, Schreiber und Magnetband.
- (4) Spirometer mit Sauerstoff/ ^{133}Xe -Gasgemisch.
- (5) Venenkanüle in der rechten V. cubitalis mit Fruktose- bzw. Glukose-Infusionsvorrichtung.

Die Dosierung des Gemisches beträgt 50 mCi $^{133}\text{Xenon}$ pro Liter Sauerstoff.

Die Verschwinderate des Gases in der Leber ist abhängig von der Leberdurchblutung und wird mit einem externen Szintillationszähler (NaJ-Kristall), der etwa 2 cm über dem rechten Rippenbogen und etwa 4 cm lateral der Medioclavicularlinie in einem Winkel von 45° zur Sagittalebene lokalisiert ist, gemessen. Nach Inhalation des Gases $^{133}\text{Xenon}$ steigt die durch einen Zweikanalschreiber registrierte Radioaktivität zunächst an (siehe Abbildung 2). Nach Beendigung der $^{133}\text{Xenon}$ inhalation nach genau 6 Minuten fällt die Aktivität innerhalb 4 Minuten schnell, danach langsam ab, um nach 12 Minuten parallel der Zeitachse zu verlaufen. Die spezifische Organdurchblutung läßt sich nach der Methode von KETY und SMITH (38, 59) errechnen. Bei diesem Verfahren wurde die arterielle und portale Rezirkulation berücksichtigt. DIETZE (14) konnte mit dieser Methode bei 75 Normalpersonen eine spezifische Leberdurchblutung von 84.9 ± 1.4 ml/100 g Leber x Minute messen. Der Leberdurchfluß wurde einmal während der Kontrollperiode und zweimal während des Infusionszeitraumes bestimmt.

5. Aufbereitung des Blutes zur Metabolitenbestimmung

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden 2 ml Blut mit 0.6 ml 2-normaler Perchlorsäure enteiweißt. Das Reaktionsgefäß wurde bis zur Bestimmung von Fruktose, Glukose und Lactat in Eiswasser gekühlt. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand mit Kaliumhydrogenkarbonat auf einen pH von 5 bis 6 zurücktitriert. Harnsäure und Phosphat wurden aus dem abzentrifugierten Serum bestimmt.



Abbildung 2: Messung des Leberdurchflusses mit der ^{133}Xe -Inhalationstechnik nach LIETZE (14). Aufgetragen sind die relative ^{133}Xe -Konzentration über der Leber während der ^{133}Xe -Inhalationsphase (a) und der anschließenden Auswaschphase (b).

a. Enzymatische Bestimmungen

Die Metabolite Fruktose, Glukose und Lactat wurde nach der Methode der optischen Tests von Otto WARBURG (64) enzymatisch bestimmt. Diese Methode basiert auf dem Prinzip, daß die reduzierten Nikotinsäure-Adenosin-Dinukleotide NADH bzw. NADPH Licht im nahen ultravioletten Bereich (Maximum 340 nm) absorbieren, während dies bei den oxidierten Formen nicht der Fall ist. Nach vollständigem Ablauf der Meßreaktion erreicht die Lichtabsorption einen Endwert. Mit Hilfe der Extinctionsänderung und dem Extinktionskoeffizienten kann die Pyridinnukleotidkonzentration und damit auch die Konzentration der zu bestimmenden Substanz berechnet werden.

Zusammensetzung der einzelnen Teste:

Glukose

Puffer: 100 mM Triäthanolaminpuffer pH 7.6
+ Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid (NADP 100 mM)
+ Adenosin-Diphosphat (ADP 100 mM)
+ Magnesiumchlorid (MgCl_2 5 mM)
+ Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G_6PDH 350 E/ml)

Testansatz: 0.5 ml Testgemisch
+ 0.05 ml Extrakt (1:6 verdünnt)
+ 0.005 ml Hexokinase (280 E/ml)
Endwert nach 30 Minuten messen.

Fruktose

Die Fruktose wurde nach Ablauf der Glukosebestimmung im gleichen Ansatz gemessen. Gestartet wurde mit 0.005 ml Phosphoglukoseisomerase (3500 E/ml)
Endwert nach 30 Minuten messen.

L-Lactat

Puffer: Glykokoll-Hydrazin-Puffer pH 9.5 (1 g Glycin auf 25 ml Aqua bidest + 0.5 ml Hydrazinhydrat, Einstellung auf pH 9.5) zusätzlich 25 mg NAD.

Testansatz: 0.5 ml Testgemisch

+ 0.005 ml Lactatdehydrogenase (LDH 1500 E/ml)

Endwert nach 45 Minuten messen.

Diese Testabläufe wurden bei einer Wellenlänge von 366 nm gemessen. Die Enzyme und Koenzyme wurden von der Firma Boehringer (Mannheim) bezogen.

b. Farbstoff-Bestimmungsmethoden

Anorganisches Phosphat

Die Bestimmung des anorganischen Phosphats erfolgte mit einer abgewandelten Mikromethode (42). Das Serum wurde mit Chloressigsäure enteiweißt. Zu dem Überstand wurde Molybdat gegeben. Dieses reagiert mit dem in dem Überstand verbliebenen Phosphat zu Phosphormolybdänsäure, welches zu Molybdänblau reduziert wird. Aus der bei der Wellenlänge 578 nm gemessenen Extinctionszunahme kann die Phosphatkonzentration errechnet werden.

Enteiweißung: 0.05 ml Serum

+ 0.2 ml Trichloressigsäure (10 %ig)

Testansatz: 0.1 ml Überstand

+ 0.2 ml Ammoniummolybdat (5 %ig Ammoniummolybdat in 5 normaler Schwefelsäure)

+ 0.2 ml 5 %ige Ascorbinsäure (Reduktion)

Endwert nach genau 15 Minuten messen.

Harnsäure im Serum

Die Harnsäure wurde nach der von N.KAGEYAMA (35) modifizierten Testvorschrift bestimmt. Die Harnsäure wird bei dieser Methode durch Uricase in Allantoin und Wasserstoffperoxyd gespalten. Das entstandene Wasserstoffperoxyd oxidiert mit Hilfe des Enzyms Katalase den Alkohol Methanol zu Formaldehyd. In Gegenwart von Ammoniumionen bildet Formaldehyd mit Acetylaceton eine gelbgefärbte Verbindung, deren Farbintensität der Harnsäurekonzentration

proportional ist und bei der Wellenlänge 405 nm gemessen wird. Dieser Test wurde von der Firma Boehringer als Testpackung in den Handel gebracht. Wir haben diese Bestimmung im Mikromaßstab nach der Vorschrift der Firma Boehringer gemessen. Die Mischung von 0.1 ml Serum mit 1 ml Harnsäure-Reagenz wurde mit einem Probereagensdosierer der Firma Eppendorf durchgeführt. MOLZ (45) konnte zeigen, daß diese Bestimmungsmethode der von der Firma Eppendorf modifizierten Folinischen Farbmethode im Mikromaßstab in Bezug auf die Reproduzierbarkeit gleichwertig ist.

Harnsäurebestimmung im Urin

Zur Harnsäurebestimmung neutralisierten wir den Urin gegebenenfalls auf pH 7 und verdünnten ihn 1:10. Die Harnsäurebestimmung führten wir nach der oben erwähnten Urica-Quant-Mikromethode durch. Bei einem Teil unserer Probanden wurden die Harnsäureausscheidungen über die Niere sowohl vor als auch nach dem Versuch bestimmt. Wir sammelten den Urin während der Nüchternperiode von 22.00 Uhr bis unmittelbar vor Versuchsbeginn sowie im Anschluß an den Versuch.

III. ERGEBNISSE

1. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäureproduktion der menschlichen Leber.

Nach einer Fruktoseinfusion von 10 g in 5 Minuten und danach 0.5 g pro kg und Stunde liegen die arteriellen Fruktosekonzentrationen nach Start der Infusion bei etwa 2.5 mM während sie am Ende im Mittel noch etwa 2.0 mM betragen. In der Lebervene dagegen liegen diese Werte bei ca. 1.0 mM. DIETZE (14) errechnete daraus einen Fruktose-Umsatz von ca. 189 $\mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$ zu Beginn der Infusion, am Ende betrug der Umsatz noch 68 $\mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Min.}$ Die Harnsäurekonzentrationen in der Arterie betragen während der Kontrollperiode ca. 0.33 mM. In der Lebervene liegen die Werte ein wenig höher, so daß auf eine geringe Harnsäureabgabe der Leber geschlossen werden kann. Während der gesamten Dauer der Fruktoseinfusion bleiben die Harnsäurekonzentrationen in der Arterie im wesentlichen unverändert. Im Gegensatz dazu steigen die Konzentrationen in der Lebervene unmittelbar nach Beginn der Infusion bis auf Werte um 0.36 mM und fallen danach ab, um ein Plateau von 0.338 mM zu erreichen (siehe Tabelle 4). In der peripheren Vene waren die mittleren Harnsäurekonzentrationen vor und nach dem Versuch im wesentlichen unverändert.

Die arterio-lebervenöse Harnsäuredifferenz war unmittelbar nach 5-minütiger Fruktoseinfusion gegenüber der Kontrollperiode signifikant erhöht. Auch nach 30-minütiger Infusionsdauer war eine deutliche Signifikanz gegenüber der Kontrollperiode zu beobachten (siehe Abbildung 3).

Der mittlere Leberdurchfluß beträgt während der Kontrollperiode $85.2 \pm 4.0 \text{ ml}/100 \text{ g Leber/Minute}$, nach 10-minütiger Infusion ist er auf 99.8 ± 4.6

ml/100 g Leber/Minute angestiegen. Dagegen werden gegen Versuchsende im Mittel wieder annähernd Ausgangswerte erreicht, sie betragen im Mittel 83.6 ± 2.8 ml/100 g Leber/Minute.

Multipliziert man die arterio-lebervenenöse Harnsäuredifferenz mit dem Leberdurchfluß, so erhält man die Harnsäureproduktion der Leber. Die aus der AVD und der entsprechenden Leberdurchblutung berechnete Harnsäureproduktion beträgt während der Kontrollperiode 0.077 mg/100 g Leber/Minute, sie steigt 10 Minuten nach Infusionsbeginn auf ca. 0.6 mg/100 g Leber/Min. an und beträgt am Ende des Versuches ca. 0.3 mg/100 g Leber/Minute. Die Mehrausschüttung während des gesamten Infusionszeitraumes errechnet sich somit auf einen Wert von ungefähr 350 mg.

2. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäureausscheidung.

Bei einigen Probanden haben wir die Harnsäureausscheidung vor und während des Versuches bestimmt (siehe Tabelle 5). Der Proband L.S. schied vor dem Versuch eine Harnmenge von 20 ml/Stunde aus, während des Versuches erhöhte sich die Harnmenge auf 100 ml pro Stunde. Die fraktionelle Harnsäureausscheidung vor dem Versuch betrug 3.6, nach dem Versuch stieg sie ca. um das doppelte an. Die absolute Harnsäureausscheidung belief sich vor dem Versuch auf 15 mg/Stunde und erhöhte sich nach dem Versuch auf 56 mg/Stunde. Auf die gesamte Infusionsdauer bezogen entspricht dies einer gesamten Ausscheidungsmenge von 170 mg Harnsäure. Aus der AVD und der Leberdurchblutung errechnet sich bei dem selben Probanden während dieses Versuches eine Gesamtproduktion von 230 mg Harnsäure. Daraus ergibt sich, daß 80 % der berechneten Harnsäureproduktion während des Versuches über die Nieren abgegeben wurden. Da auf die Kontrollperiode nur ungefähr 10 % der errechneten Harnsäureproduktion

Tabelle 4

Harnsäure Konzentrationen (mM) im arteriellen und lebervenösen Serum bei 15 h nüchternen Probanden während einer Kontrollperiode und während einer Fruktoseinfusion. (10g in 5 Min., danach: 0.5g/kg/Std.)

		Kontrollperiode					Fruktoseperiode					
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90
H.G.	A	0.275	0.271	0.271	0.281	0.271	0.271	0.268	0.263	0.273	0.263	0.271
	LV	0.270	0.291	0.288	0.292	0.288	0.288	0.301	0.298	0.295	0.293	0.297
R.St.	A	0.325	0.300	0.341	0.345	0.305	0.304	0.310	0.302			
	LV	0.330	0.312	0.355	0.331	0.341	0.347	0.349	0.346			
A.R.	A	0.320	0.317	0.320	0.321	0.320	0.324	0.321	0.326	0.324	0.323	0.321
	LV	0.318	0.315	0.312	0.314	0.324	0.372	0.355	0.329	0.324	0.323	0.326
P.S.	A	0.333	0.341	0.333	0.343	0.335	0.337	0.335	0.341	0.335	0.343	0.333
	LV	0.335	0.343	0.343	0.347	0.355	0.375	0.362	0.360	0.352	0.352	0.362
R.Mn.	A	0.327	0.324	0.324	0.324	0.314			0.328	0.324	0.319	0.312
	LV	0.327	0.328	0.333	0.331	0.301			0.328	0.330	0.336	0.336
W.N.	A	0.327	0.333	0.339	0.338	0.333	0.335	0.332	0.339	0.338	0.346	0.341
	LV	0.345	0.346	0.351	0.349	0.370	0.377	0.359	0.361	0.361	0.361	0.361
R.B.	A	0.320	0.327	0.329	0.320	0.310	0.310	0.296	0.290	0.296	0.299	0.290
	LV	0.329	0.337	0.327	0.318	0.310	0.305	0.322	0.313	0.304	0.286	0.282
R.	A	0.400	0.397	0.400	0.397	0.391	0.408	0.410	0.408	0.402	0.400	0.399
	LV	0.404	0.400	0.404	0.399	0.471	0.468	0.423	0.418	0.417	0.404	0.404
M +SEM	A	0.376	0.326	0.371	0.330	0.322	0.327	0.325	0.324	0.327	0.328	0.324
		0.011	0.013	0.012	0.012	0.014	0.016	0.014	0.015	0.015	0.016	0.016
M +SEM	LV	0.328	0.325	0.335	0.335	0.344	0.361	0.350	0.344	0.339	0.336	0.338
		0.013	0.008	0.012	0.011	0.016	0.022	0.013	0.013	0.018	0.015	0.016



Abbildung 3: Einfluß von Fruktose (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Std.) auf die arterio-lebervenöse Harnsäuredifferenzen (uMol/l) während einer Kontrollperiode und während einer Fruktoseinfusion. Aufgetragen sind die Einzelwerte von 8 Versuchen. (Statistische Signifikanzberechnung mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen.)

Tabelle 5

Harnsäureausscheidung der Niere bei dem 15 h
nüchternen Probanden L.S. vor einer Fruktose-
infusion und nach einer Fruktoseinfusion.
(10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Stunde.)

	Vor Infusion	Während Infusion
Harnmenge	20 ml/h	100 ml/h
Fraktionelle Harn- säureausscheidung	3.6	6.9
Absolute Harnsäure- ausscheidung	15 mg/h	56 mg/h

Während des gesamten Versuchszeitraumes wurden von
der Niere insgesamt 170 mg Harnsäure ausgeschieden.

Tabelle 6

Konzentrationen von Harnsäure, Phosphat, Lactat und Fruktose (mM) im arteriellen und lebervenösen Serum bei dem 15 h nüchternen Probanden L.S. während einer Kontrollperiode und während einer Fruktoseinfusion (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Stunde.).

Zeit (Minuten)		Kontrollperiode			Fruktoseperiode				
		10	20	35	40	50	60	80	90
Harnsäure	A	0.341	0.333	0.335	0.337	0.335	0.341	0.343	0.333
	LV	0.343	0.343	0.355	0.373	0.362		0.352	0.362
Phosphat	A	1.045	1.09	0.92	0.99	1.01	1.01	1.17	1.22
	LV	1.02	1.10	0.77	0.62	0.80		1.01	1.07
Lactat	A	0.571	0.751	0.688	1.606	1.698	1.656	2.112	2.567
	LV	0.442	0.362	1.719	1.750	1.793	1.656	2.110	2.567
Fruktose	A	-	-	3.72	1.72	1.80	1.88	1.80	1.70
	LV	-	-	1.40	0.81	0.83	0.93	0.97	1.31

entfallen, kann diese Phase auch in Bezug auf die Gesamtbilanzierung vernachlässigt werden.

Die Lactatkonzentrationen in der Arterie lagen bei diesem Probanden in der Kontrollperiode im Mittel bei 0,661 mM. Unmittelbar nach Beginn der Fruktoseinfusion stiegen die Konzentrationen an und erreichten am Ende des Versuches Werte um 2,5 mM (siehe Tabelle 6).

3. Einfluß von Fruktose auf die Phosphataufnahme der Leber.

Die Phosphatkonzentrationen in der Arterie betragen während der Kontrollperiode im Mittel 0,95 mM, in der Lebervene sind sie dagegen mit 0,98 geringfügig erhöht. Nach Start der Fruktoseinfusion sinken die Phosphatkonzentrationen in der Arterie auf ca. 0,876 mM ab und weisen nach etwa 20 Minuten wieder eine ansteigende Tendenz auf, so daß die Werte gegen Ende des Versuches bei 0,967 mM liegen. In der Lebervene sinken dagegen die Konzentrationen bereits nach 10-minütiger Fruktosezufuhr unter die Werte der Arterie ab und erreichen Tiefstwerte um 0,775 mM. Am Ende der Infusion steigen die Werte wieder auf ca. 0,931 mM an (siehe Tabelle 7). Während der Kontrollperiode gibt die Leber also geringe Mengen Phosphat an das Blut ab, dagegen kommt es während der Fruktoseinfusion zu einem verstärkten Phosphateinstrom in die Leber. Es errechnet sich während der Kontrollperiode eine Phosphatabgabe von ca. $2,3 \mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$. Die nach Fruktoseinfusion gesteigerte Phosphataufnahme beträgt nach 10 Minuten ca. $12,5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$, sie hat danach wieder eine rückläufige Tendenz und beträgt am Ende des Versuches noch ca. $4,5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$.

Table 2

Phosphat Konzentrationen (mM) im arteriellen und lebervenösen Serum bei 15 h nüchternen Probanden während einer Kontrollperiode und während einer Fruktoseinfusion(10g in 5 Min., danach 0.5g/kg/Std.).

		Kontrollperiode				Fruktoseperiode							
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90	
H.G.	A	0.825	0.917	0.912	0.941	0.906	0.900	0.888	0.825	0.801	0.836	0.836	
	LV	0.941	0.973	0.923	0.877	0.720	0.755	0.859	0.836	0.859	0.766	0.846	
P.St.	A	0.875	0.875	0.880	0.860	0.760	0.785	0.740	0.720				
	LV	0.930	0.985	0.970	0.810	0.760	0.680	0.705	0.750				
A.R.	A	1.020	1.000	0.950	0.970	0.770	0.850	0.840	0.920	0.890	0.920	0.940	
	LV	1.060	1.020	1.010	0.990	0.830	0.800	0.850	0.850	0.880	0.920	0.930	
F.S.	A	0.800	0.750	0.780	0.760	0.690	0.530	0.680	0.840	0.890	0.740	0.800	
	LV	0.880	0.770	0.800	0.790	0.650	0.510	0.580	0.830	0.890	0.790	0.830	
R.Kn.	A	1.090	1.050	1.090	1.060	0.920	0.990	1.010	1.050	1.090	1.170	1.220	
	LV	1.110	1.020	1.100	1.080	0.770	0.620	0.800	1.010	1.010	1.010	1.070	
W.M.	A	0.880	0.940	0.870	0.890				0.920	0.810	0.820	0.940	
	LV	0.920	0.950	0.950	0.940	0.780	0.810	0.810	0.910	0.810	0.800	0.870	
R.B.	A	0.880	0.870	0.870	0.830	0.730	0.720	0.810	0.860	0.910	0.940	0.900	
	LV	0.800	0.810	0.820	0.830	0.730	0.720	0.780	0.860	0.860	0.850	0.860	
R.	A	1.200	1.210	1.260	1.200	1.240	1.270	1.230	1.210	1.160	1.150	1.130	
	LV	1.320	1.310	1.340	1.360	1.370	1.340	1.290	1.260	1.220	1.220	1.180	
M + P.E.	A	0.946	0.952	0.973	0.939	0.867	0.876	0.885	0.918	0.936	0.939	0.967	
		0.050	0.049	0.054	0.049	0.070	0.085	0.070	0.053	0.052	0.062	0.058	
N + GEM	LV	0.995	0.980	0.989	0.960	0.832	0.775	0.838	0.911	0.933	0.908	0.931	
		0.058	0.058	0.060	0.067	0.092	0.100	0.084	0.057	0.053	0.061	0.053	

Tabelle 8

Mittlere Konzentrationen (mM) von Fruktose, Harnsäure und Phosphat im arteriellen und lebervenösen Serum bei 15 h nüchternen Probanden (n=8) während einer Kontrollperiode und während einer Fruktoseinfusion (10 g in 5 Minuten, dann 0.5 g/kg/Std.).

Zeit (Minuten)		Kontroll- periode	Fruktoseperiode			
		10/20	35/40	50/60	80/90	
Fruktose	A	-	2.486 ± 0.219	1.910 ± 0.083	1.918 ± 0.145	
	LV	-	1.007 ± 0.080	0.862 ± 0.074	1.114 ± 0.082	
Harnsäure	A	0.330 ± 0.013	0.325 ± 0.015	0.325 ± 0.015	0.326 ± 0.016	
	LV	0.330 ± 0.010	0.353 ± 0.019	0.347 ± 0.013	0.337 ± 0.016	
Phosphat	A	0.953 ± 0.052	0.872 ± 0.076	0.902 ± 0.062	0.953 ± 0.060	
	LV	0.985 ± 0.059	0.804 ± 0.096	0.875 ± 0.071	0.920 ± 0.057	

Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SEM

4. Einfluß von Fruktose auf die Lactatkonzentration im Blut.

Die mittleren Lactatkonzentrationen liegen während der Kontrollperiode im arteriellen Blut bei ca. 0.70 mM, dagegen betragen die lebervenösen Werte nur ca. 0.40 mM, was auf eine gesteigerte Aufnahme der Leber schließen läßt. Unmittelbar nach Beginn der Fruktoseinfusion steigen die Lactatkonzentrationen in der Arterie an und erreichen am Ende der 60-minütigen Fruktoseinfusion einen Mittelwert von ca. 2.5 mM. Die Werte in der Lebervene liegen mit 1.75 mM nach Infusionsbeginn jedoch höher als in der Arterie, sie erreichen am Ende der Infusion ebenfalls Konzentrationen um 2.5 mM. Aus der AVD und der Leberdurchblutung errechnet sich während der Kontrollperiode eine Lactataufnahme von ca. 20 μ Mol/100 g Leber/Minute. Unmittelbar nach Infusionsbeginn errechnet sich eine Lactat-abgabe der Leber von ca. 88 μ Mol/100 g Leber/Minute, sie beträgt am Ende der Infusion noch ca. 52 μ Mol/100 g Leber/Minute.

5. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäurekonzentration im arterio-venösen Mischblut bei einem anephrischen Patienten.

a. Ohne Allopurinol-Vorbehandlung

Die Fruktosekonzentrationen bei dem Patienten liegen nach dem Start der Infusion anfangs bei ca. 2 mM und fallen gegen Ende der Infusion auf einen Wert von ca. 0.8 mM ab.

Die Harnsäurekonzentration während der Kontrollperiode beträgt im Mittel 0.52 mM. Dieser hohe Wert kann durch die Niereninsuffizienz erklärt werden. Nach Start der Infusion steigt die Konzentration auf ca. 0.57 mM an und erreicht gegen Versuchsende einen Wert von ca. 0.6 mM. Gegenüber der Kontrollperiode entspricht dies einer

Steigerung der Harnsäurekonzentration von 30 %.

Die Phosphatkonzentration beträgt während der Kontrollperiode 1.56 mM, sie fällt nach Start der Fruktosegabe vorübergehend auf ca. 1.4 mM ab, so daß bei Versuchsende wieder Ausgangswerte beobachtet werden (siehe Tabelle 9).

Die Lactatkonzentration beträgt während der Kontrollperiode ca. 1.0 mM, sie erhöht sich zu Beginn der Infusion auf c. 1.9 mM und fällt am Ende des Versuches auf ca. 1.4 mM ab.

Veranschlagt man für den 60 kg schweren Patienten einen Verteilungsraum von ungefähr 25 l, so entspricht der gefundene Harnsäureanstieg im arterio-venösen Mischblut einem Harnsäurezufluß von ca. 400 mg, er stimmt also gut mit den aus dem gesunden Versuchskollektiv ermittelten Harnsäurebildungsraten in der Leber überein.

b. mit Allopurinol-Vorbehandlung

Die bei diesem Versuch erreichte Fruktosekonzentration im arterio-venösen Mischblut liegt nach Start der Infusion etwas niedriger als bei dem gleichen Patienten jedoch ohne Allopurinol-Vorbehandlung.

Die Harnsäurekonzentrationen in der Kontrollperiode liegen bei Werten um 0.59 mM, sie steigen nach Infusionsbeginn nicht weiter an, sondern fallen auf Werte um 0.52 mM ab.

Die Phosphatkonzentrationen während der Kontrollperiode betragen ca. 2.15 mM, sie sinken wiederum anfangs auf ca. 2.1 mM ab und erhöhen sich gegen Ende der Fruktoseinfusion auf ca. 2.3 mM.

Die Lactatkonzentration während der Kontrollperiode liegt mit 0.5 mM insgesamt tiefer als im Versuch ohne Allopurinol-Vorbehandlung. Unmittelbar nach Beginn der Fruktosegabe erhöht sich die Lactatkon-

Tabelle 9

Konzentrationen von Harnsäure, Phosphat, Lactat und Fruktose (mM) im arterio-venösen Mischblut bei einem anephrischen Patienten vor und nach einer Fruktoseinfusion. (10 g in 5 Minuten, danach 0,5 g/kg/Stunde).

Zeit (Minuten)	Kontrollperiode		Fruktoseperiode				
	5	10	20	30	40	60	70
Harnsäure	0.521	0.518	0.571	0.585	0.585	0.593	0.594
Phosphat	1.540	1.580	1.440	1.350	1.390	1.660	1.570
Lactat	0.996	1.043	1.879	1.783	1.622	1.413	1.370
Fruktose	-	-	2.03	1.48	0.98	0.98	0.81

Tabelle 10

Konzentrationen von Harnsäure, Phosphat, Lactat und Fruktose (mM) im arterio-venösen Mischblut bei einem anephrischen Patienten nach einer Allopurinol-Vorbehandlung vor und nach einer Fruktoseinfusion. (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Stunde.)

Zeit (Minuten)	Kontrollperiode			Fruktoseperiode				
	5	10		20	30	40	60	70
Harnsäure	0.582	0.592		0.523	0.521	0.515	0.514	0.529
Phosphat	1.170	2.135		2.070	2.100	2.140	2.150	2.240
Lactat	0.485	0.499		1.137	0.974	0.954	0.855	0.855
Fruktose	-	-		1.81	0.83	0.86	0.81	0.89

zentration auf 1.1 mM, um am Ende der Infusion auf einen Wert von 0.85 mM abzusinken.

Nach der Allopurinol-Vorbehandlung kann im Gegensatz zu dem Versuch ohne Allopurinol ein Abfall der Harnsäurekonzentration auf ca. 88 % gegenüber der Kontrollperiode gemessen werden.

6. Einfluß von Glukose auf die Harnsäurebildung der Leber.

Bei fünf Probanden wurde nach einer Nüchternphase von 15 Stunden eine Glukoseinfusion in vergleichbarer Dosierung (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Stunde) gegeben. Die arteriellen Glukosekonzentrationen liegen in der Kontrollperiode bei ca. 4.6 mM. Nach Infusionsbeginn steigt die Konzentration auf Werte von ca. 9.1 mM an, sie beträgt am Ende des Versuches 12.8 mM. In der Lebervene liegen die Werte in der Kontrollperiode um ca. 0.5 mM höher als im arteriellen Blut, was auf eine Abgabe von Glukose an das lebervenenöse Blut schließen läßt. Nach Infusionsbeginn kehrt sich das Verhältnis um, jetzt liegen die Konzentrationen in der Lebervene um ca. 0.5 mM tiefer als in der Arterie. Diese Differenz bleibt auch am Ende des Versuches bestehen, wo die arteriellen Glukosekonzentrationen Werte um 12.3 mM erreichen (siehe Tabelle 11).

Die Harnsäurekonzentrationen in der Arterie ändern sich während der Kontrollperiode gegenüber der Infusionsperiode kaum. Während der Kontrollperiode betragen die Harnsäurekonzentrationen ca. 0.37 mM, sie liegen damit absolut höher als die Mittelwerte des Fruktosekollektivs, dieser Unterschied ist jedoch durch die größere Streuung der Werte erklärt. Nach Start der Glukoseinfusion haben die Harnsäurekonzentration eine abfallende Tendenz, die bis zum Ende der Infusion bestehen bleibt. In der Lebervene wird während der Kontrollperiode eine Harnsäurekonzen-

Tabelle 11

Mittlere Konzentrationen (mM) von Glukose, Harnsäure und Phosphat im arteriellen und lebervenösen Serum bei 15 h nüchternen Probanden (n=4) während einer Kontrollperiode und während einer Glukoseinfusion (10 g in 5 Minuten, dann 0,6 g/kg/tid.).

Zeit (Minuten)		Kontroll- periode	Glukoseperiode		
		10/20	35/40	50/60	80/90
Glukose	A	4.840 ± 0.102	9.149 ± 0.276	10.745 ± 0.355	12.808 ± 0.406
	IV	5.114 ± 0.216	8.722 ± 0.220	9.981 ± 0.346	12.342 ± 0.493
Harnsäure	A	0.373 ± 0.037	0.364 ± 0.039	0.357 ± 0.036	0.354 ± 0.036
	IV	0.376 ± 0.042	0.372 ± 0.039	0.363 ± 0.036	0.363 ± 0.037
Phosphat	A	0.833 ± 0.042	0.761 ± 0.053	0.722 ± 0.075	0.645 ± 0.080
	IV	0.831 ± 0.038	0.765 ± 0.041	0.699 ± 0.067	0.655 ± 0.069

Angegeben sind Mittelwerte ± SEM

Harnsäure Konzentrationen (mM) im arteriellen und lebervenösen Serum bei 15 h nüchternen Probanden während einer Kontrollperiode und während einer Glukoseinfusion(10g in 5 Min., dann 0,5g/kg/30.1.1.1.).

		Kontrollperiode					Glukoseperiode					
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90
R.	A	0.269	0.274	0.281	0.278	0.268	0.271	0.265	0.260	0.275	0.275	0.275
	IV	0.260	0.269	0.269	0.272	0.265	0.259	0.274	0.275	0.277	0.274	0.274
G.S.	A	0.342	0.332	0.325	0.336	0.332	0.327	0.329	0.332	0.334	0.350	0.350
	IV	0.344	0.327	0.320	0.344	0.352	0.352	0.345	0.321	0.343	0.362	0.362
M.S.	A	0.483	0.472	0.475	0.471	0.470	0.472	0.448	0.455	0.455	0.458	0.463
	IV	0.494	0.486	0.494	0.491	0.463	0.470	0.455	0.444	0.463	0.454	0.470
†.	A	0.450	0.442	0.442	0.430	0.424	0.427	0.425	0.422	0.411	0.407	0.410
	IV	0.447	0.457	0.448	0.458	0.455	0.443	0.435	0.448	0.432	0.425	0.425
M.K.	A	0.350	0.330	0.329	0.326	0.314	0.311	0.312	0.314	0.309	0.303	0.303
	IV	0.329	0.324	0.326	0.330	0.324	0.326	0.318	0.311	0.303	0.306	0.314
M +SEM	A	0.375	0.370	0.372	0.368	0.366	0.362	0.356	0.357	0.357	0.353	0.354
		0.039	0.037	0.036	0.036	0.040	0.038	0.035	0.036	0.033	0.035	0.036
M +SEM	IV	0.375	0.373	0.379	0.379	0.372	0.371	0.365	0.360	0.365	0.360	0.365
		0.042	0.042	0.041	0.039	0.038	0.039	0.035	0.036	0.036	0.037	0.037

tration von ca. 0.375 mM gemessen. Nach Infusionsbeginn sinken diese Werte ebenfalls ab, um am Ende des Versuches eine Konzentration von 0.36 mM zu erreichen (siehe Tabelle 12).

Die arterio-venöse Harnsäuredifferenz ändert sich somit unter der Glukoseinfusion nicht, hierin liegt ein wesentlicher Unterschied gegenüber den Fruktoseversuchen (siehe Abbildung 4).

Die Leberdurchblutung beträgt während der Kontrollperiode 83.2 ml/100 g Leber/Minute. Nach 10-minütiger Glukoseinfusion fällt die Durchblutung auf einen Mittelwert von ca. 81.6 ml/100 g Leber/Minute bzw. 80.9 ml/100 g Leber/Minute ab (siehe Tabelle 13). Auf Grund der nahezu unveränderten AVD und der leicht abfallenden Leberdurchblutung ist keine gesteigerte Harnsäureproduktion unter der Glukoseinfusion zu errechnen. In der Kontrollperiode beträgt die Ausschüttungsrate 4 nMol/g Leber/Minute, während der Glukosezufuhr ist sie mit 6 nMol/g Leber/Minute nahezu unverändert.

7. Einfluß von Glukose auf die Phosphatkonzentrationen in der Arterie und der Lebervene.

15 Stunden nach der letzten Mahlzeit gibt die Leber kleine Mengen an Phosphat ab, so daß die arteriellen Konzentrationen (Mittelwert um 0.81 mM) geringfügig über den lebervenösen Konzentrationen liegen. Nach Infusionsbeginn fallen die Konzentrationen in der Arterie ab, nach 30-minütiger Infusion liegen die Werte schon bei 0.741 mM, am Ende der Infusion wird ein Tiefpunkt von 0.623 mM erreicht. In der Lebervene liegen die mittleren Phosphatkonzentrationen während der Kontrollperiode bei ca. 0.831 mM, nach Start der Glukoseinfusion zeigen auch hier die Konzentrationen eine abfallende Tendenz, so daß in der ersten Hälfte des Versuches auf keinen gesteigerten

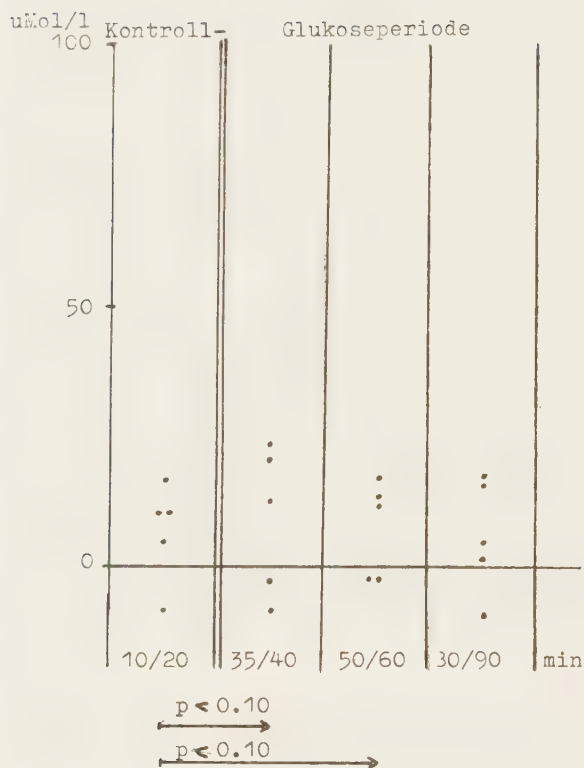


Abbildung 4 : Einfluß von Glukose (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Std.) auf die arterio-lebervenöse Harnsäuredifferenzen (uMol/l) während einer Kontrollperiode und während einer Glukoseinfusion. Aufgetragen sind die Einzelwerte von 5 Versuchen. (Statistische Signifikanzberechnung nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen.)

Tabelle 13

Einfluß einer Fruktose- bzw. Glukoseinfusion (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Stunde) auf die Harnsäurebildung und Phosphataufnahme (nmol/g Leber/Minute) und auf die Durchblutung (ml/100g Leber/Minute) der menschlichen Leber.

Zeit (Minuten)		Kontroll- periode		Infusionsperiode	
		10/20		40/50	
Fruktose Glukose	F (n=6)	-		-1070 ± 123	-680 ± 93
	G (n=4)	397 ± 29		- 276 ± 141	-375 ± 118
Phosphat	F (n=6)	12 ± 10		- 126 ± 45	- 46 ± 16
	G (n=5)	6.3 ± 4.2		2.3 ± 10.8	6.6 ± 14
Harnsäure	F (n=6)	3.7 ± 2.9		38 ± 1.5	20 ± 4.3
	G (n=5)	3.9 ± 3.7		6.4 ± 4.9	6.8 ± 3.7
Leber- durchfluß	F (n=6)	84.7 ± 4.3		99.6 ± 4.7	83.5 ± 3.8
	G (n=5)	83.7 ± 2.0		81.6 ± 3.2	80.9 ± 1.0

Angegeben sind Mittelwerte ± SEM

Tabelle 14

Phosphat Konzentrationen (mM) im arteriellen und lebervenösen Serum bei 15 h nüchternen Probanden während einer Kontrollperiode und während einer Glukoseinfusion. (10g in 5 Min., danach 0.5g/kg/Std.)

		Kontrollperiode				Glukoseperiode						
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90
G.S.	A	0.915	0.940	0.915	0.885	0.870	0.915	0.885	0.915	0.870	0.905	0.825
	LV	0.930	0.915	0.950	0.905	0.825	0.870	0.830	0.870	0.890	0.795	0.870
M.S.	A	0.785	0.790	0.755	0.755	0.725	0.620	0.590	0.580	0.600	0.555	0.470
	LV	0.820	0.790	0.755	0.760	0.715	0.710	0.565	0.550	0.540	0.550	0.500
t.	A	0.815	0.805	0.820	0.820	0.880	0.745	0.815	0.750	0.700	0.650	0.650
	LV	0.810	0.815	0.850	0.880	0.840	0.795	0.810	0.705	0.760	0.710	0.710
M.K.	A	0.790	0.770	0.815	0.750	0.700	0.680	0.625	0.610	0.559	0.555	0.545
	LV	0.795	0.770	0.780	0.780	0.680	0.690	0.635	0.625	0.610	0.559	0.625
M ±SEM	A	0.826	0.788	0.826	0.803	0.781	0.740	0.729	0.714	0.682	0.666	0.623
		0.030	0.010	0.033	0.032	0.041	0.064	0.072	0.077	0.069	0.083	0.077
M ±SEM	LV	0.839	0.823	0.834	0.831	0.765	0.765	0.710	0.688	0.700	0.654	0.676
		0.030	0.032	0.044	0.036	0.040	0.041	0.065	0.069	0.078	0.060	0.078

Phosphateinstrom in die Leber geschlossen werden kann. Gegen Ende des Versuches sind annähernd wieder Bedingungen wie in der Kontrollperiode erreicht (siehe Tabelle 14).

Während der Kontrollperiode errechnet sich aus der AVD und der Leberdurchblutung eine geringe Phosphat-abgabe der Leber von ca. 6 nMol/ g Leber/Minute. 10 Minuten nach Infusionsbeginn nimmt die Leber im Vergleich zu den Fruktoseinfusionen nur geringe Mengen Phosphat zusätzlich auf. Die maximale Aufnahme erreicht Werte um 3 nMol/g Leber/Minute, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Die am Ende der Glukose-infusion errechnete Abgabe beträgt 7 nMol/g Leber/Minute.

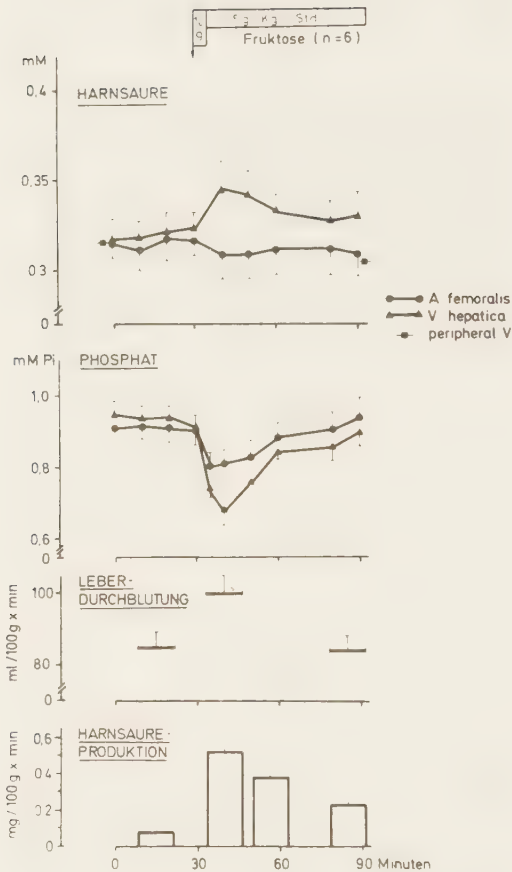


Abbildung 5: Einfluß einer Fruktoseinfusion (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Stunde) auf die arterielle und lebervenöse Konzentration von Harnsäure und Phosphat (mM) auf die Leberdurchblutung (ml/100 g Leber/Minute) und die hepatische Harnsäureproduktion der menschlichen Leber.

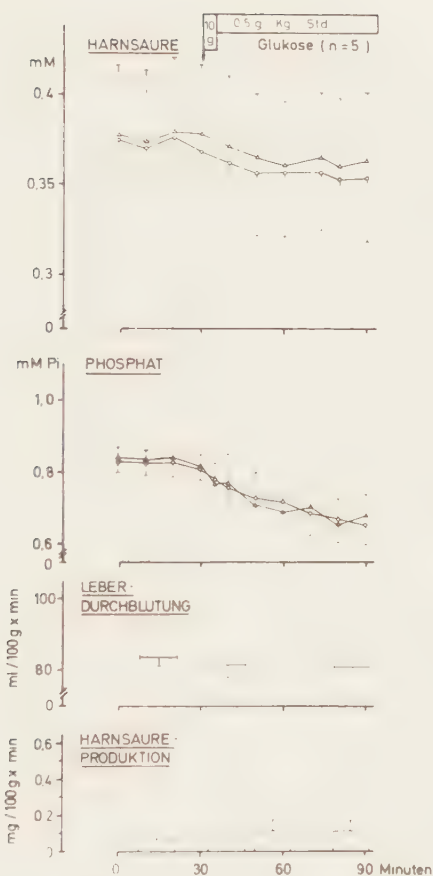


Abbildung 6 : Einfluß einer Glukoseinfusion (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Stunde) auf die arterielle und lebervenöse Konzentration von Harnsäure und Phosphat (mM) auf die Leberdurchblutung (ml/100 g Leber/Minute) und die hepatische Harnsäureproduktion der menschlichen Leber.

IV. DISKUSSION

1. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäurekonzentrationsänderung beim Menschen.

Nach rascher parenteraler Fruktosezufuhr wird beim Menschen ein Harnsäureanstieg im Blut beobachtet, dagegen sind nach einer vergleichbaren Glukosezufuhr keine Änderungen der Harnsäurekonzentrationen zu sehen. Der durch Fruktose induzierte Harnsäureanstieg im peripheren Blut ist dosisabhängig. SAHEBJAMI und SCALETTAR (50) konnten bei einer Fruktoseinfusionsrate von 0.5 g pro kg und Stunde zwar eine vermehrte Harnsäureausscheidung messen, dagegen blieben die Serum-Harnsäurekonzentrationen im wesentlichen unverändert. HEUCKENKAMP et al. (32) infundierte bei seinen Untersuchungen Fruktose in einer Dosierung von 1 g bis 1.5 g pro kg und Stunde, dabei beobachtete er einen signifikanten Serum-Harnsäureanstieg im peripheren Blut. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch andere Untersucher, dabei wurden meistens noch höhere Dosierungen angewendet, z.B. gab BODE et al. (9) bei seinen Untersuchungen 1.7 g Fruktose pro Minute. Bei dieser Zufuhr rate waren ebenfalls deutliche Veränderungen in Bezug auf die Harnsäure im Blut zu erkennen.

Es stellt sich die Frage, ob Fruktose an sich für diese Wirkung verantwortlich zu machen ist, oder ob diese Veränderungen durch die Verstoffwechselung der Fruktose bedingt sind. Gegen einen "reinen" Fruktoseeffekt sprechen die Untersuchungen von SCHAPIRA et al. (51) bei Patienten mit einer essentiellen Fruktosurie, einem Krankheitsbild, bei dem die Betroffenen auf Grund eines Mangels des Enzyms Fruktoskinase die Fruktose nicht verstoffwechseln können. Bei diesen Patienten tritt nach Fruktose kein Harnsäureanstieg im Blut auf. Im Gegensatz hierzu findet man bei Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz, wo nur die spätere Verstoffwechselung der Fruktose gehemmt ist, jedoch

die Phosphorylierung zu Fruktose-1-Phosphat möglich ist, eine Hyperurikämie, die außerdem noch dosisabhängig ist. Daraus ist zu folgern, daß eventuell nicht nur ein Mechanismus für den Harnsäureanstieg verantwortlich zu machen ist, sondern mehrere Ursachen dafür diskutiert werden müssen.

Welche Möglichkeiten kommen für den Harnsäureanstieg nach Fruktose in Frage? Grundsätzlich kommt als Ursache für einen Harnsäureanstieg im peripheren Blut auf der einen Seite eine verminderte Harnsäureausscheidung über die Nieren in Frage, zum anderen kann er durch eine verstärkte Harnsäureproduktion in den dafür vorgesehenen Organen hervorgerufen werden. Eine gesteigerte Produktion kann nun entweder durch eine über den Bedarf gesteigerte de-Novo-Synthese oder aber durch einen verstärkten Abbau von präformierten Purinnukleotiden verursacht werden.

HEUCKENKAMP et al. (32) macht unter anderem für die nach Fruktose aufgetretene Hyperurikämie eine verminderte renale Harnsäureausscheidung auf Grund einer Hyperlactatämie verantwortlich. Daß jedoch der Lactatanstieg nicht der alleinige Grund für eine Hyperurikämie ist, beweisen die Versuche an Patienten mit einer hereditären Fruktoseintoleranz. Bei diesen Patienten wird auf Grund eines Enzymdefektes die weitere Spaltung von Fruktose-1-Phosphat verhindert, so daß der sonst zu beobachtende Lactatanstieg ausbleibt. Trotzdem wurde bei diesen Patienten ein Anstieg der Serumharnsäure beobachtet (1).

Für eine gesteigerte Harnsäureproduktion sprechen vor allem die Untersuchungen von WOODS et al.(65), RAIIVIO et al.(49) und BODE et al. (9). Bei diesen Versuchen wurde der Einfluß von Fruktose auf die Veränderungen der Purinnukleotide in der Leber direkt untersucht. Neben der Leber können theoretisch auch noch andere Organe für eine verstärkte Harnsäurebil-

dung verantwortlich gemacht werden, allerdings müßten die extrahepatisch vermehrt anfallenden Abbauprodukte zuerst zur Leber transportiert werden, um dort weiter zu Harnsäure umgewandelt werden zu können.

2. Einfluß von Fruktose und Glukose auf die Harnsäureausschüttung der Leber.

Im Gegensatz zur Glukose führt in unseren Versuchen Fruktose nach einer anfänglichen Gabe von 10 g Fruktose in 5 Minuten und einer weiteren Infusionsrate von 0.5 g pro kg und Stunde zu einem Anstieg der Harnsäurekonzentration in der Lebervene, während die arteriellen Konzentrationen gleich bleiben. Die Zunahme der arterio-venösen Differenz ist in der ersten Hälfte des Versuches ausgeprägter als gegen Ende des Infusionsversuches. Die Änderungen gegenüber der Kontrollperiode sind auf dem 5 Prozent Niveau signifikant. Im Gegensatz dazu verändert sich die arterio-lebervenöse Harnsäuredifferenz nach einer vergleichbaren Glukoseinfusion nicht. Ähnlich wie die arterio-lebervenöse Harnsäuredifferenz verhält sich auch der Leberdurchfluß. Zu Beginn der Fruktoseinfusion steigt der Leberdurchfluß deutlich an, er fällt dann wieder langsam ab und erreicht gegen Ende des Versuches wieder ähnliche Werte wie in der Kontrollperiode. Bei den Glukoseversuchen ändert sich der Leberdurchfluß während der Glukoseinfusion nicht. Da sich die Harnsäureproduktion aus dem Produkt der beiden Meßgrößen AVD und Leberdurchfluß errechnet, ist die Harnsäureproduktion unter Fruktose-Einfluß deutlich gesteigert. Statt dessen bleibt die berechnete Harnsäureproduktion während der Glukoseinfusion gegenüber der Kontrollperiode unverändert. Bei den Fruktoseversuchen beträgt die Harnsäureproduktion während der Kontrollperiode ca. 0.08 mg/100 g Leber/Minute. Nach 10-minütiger Infusion steigt die Produktion annähernd um den Faktor 8 auf ca. 0.6 mg/100 g Leber/

Minute an und verringert sich gegen Ende der Infusion um ca. 50 % auf etwa 0.3 mg/100 g Leber/Minute. Die Ursache für diesen Rückgang in der zweiten Hälfte der Fruktoseinfusion ist sowohl auf die Abnahme der AVD als auch auf die rückläufige Leberdurchblutung in dieser Phase zurückzuführen. Die gesamte Harnsäuremehrprouktion während des Fruktoseversuches errechnet sich zu ungefähr 1.5 μ Mol/g Leber/Minute.

Legt man für diese gesteigerte Harnsäureausschüttung aus der Leber einen gesteigerten Purinnukleotidabbau zu Grunde, so würde das bedeuten, daß während unseres 60-minütigen Fruktoseinfusionszeitraumes ca. 40 % des gesamten Purinnukleotidbestandes der Leber zu Harnsäure abgebaut würde, das bedeutet außerdem, daß diese Menge der Leber irreversibel verloren geht. Diese Feststellung stimmt mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen überein, die bei ihren Versuchen mit Fruktosezufuhr einen gesteigerten Purinkörperabbau beobachtet haben. MÄENPÄÄ et al. (40) und RÄIVIO et al. (49) machten diese Beobachtungen an isolierten Rattenlebern und BODE et al. (9) konnte diese Befunde sowohl an Ratten- wie auch an Menschenlebern beobachten. BODE gab seinen Probanden jedoch Fruktose in einer Dosierung von 1.7 g pro Minute, er konnte bei dieser raschen und hohen Zufuhr rate einen Gesamtnukleotidabbau von 65 % gegenüber dem Ausgangswert messen. Bei diesem Versuch konnte BODE schon nach 30-minütiger Infusion einen Serumharnsäureanstieg im peripheren Blut beobachten.

Als Regulationsmechanismus für einen vermehrten Purinkörperabbau wird ein Phosphatabfall sowie Änderungen der Nukleotidspiegel in der Leberzelle diskutiert. So wird nach Untersuchungen aus dem Arbeitskreis von KREBS (65) der Abbau der Purinkörper durch Enzyme kontrolliert, die ihrerseits einer Regulation durch

die obengenannten Metabolite unterworfen sind (siehe Abbildung 6). Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen unterstreichen, daß vor allem Phosphat die AMP-Deaminase kontrolliert (46), während ATP und auch GTP vor allem die 5-Nukleotidase kontrollieren (5). Wenn nun durch irgendeine Stoffwechseländerung die Phosphat- oder ATP- bzw. GPT-Konzentrationen im Lebergewebe abfallen, so unterliegen die Purinnukleotide einem verstärkten Abbau, der sich dann in einer gesteigerten Harnsäureausschüttung aus der Leber auswirkt.

3. Einfluß von Fruktose auf die Phosphataufnahme der Leber.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen unterstreichen, daß Phosphat einer der wesentlichen Faktoren bei der Regulation der Harnsäurebildung in der Leber darstellt. MÄENPÄÄ et al. (40) und RAIIVIO et al. (49) konnten, wie schon erwähnt, nach Fruktosezufuhr neben einem gesteigerten Adeninnukleotidabbau auch einen Abfall der Phosphatkonzentrationen im Lebergewebe messen. Dies ist umso bemerkenswerter, da ja bei dem Purinnukleotidabbau anorganisches Phosphat freigesetzt wird. Unsere Untersuchungen unterstützen diese Befunde. Während nun die Leber 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit kleine Mengen von anorganischem Phosphat an das lebervenöse Blut abgibt, die Ausschüttungsrate beträgt im Mittel $2.3 \mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$, kommt es unmittelbar nach Fruktosezufuhr zu einem vermehrten Einstrom von Phosphat in die Leber. Die gesteigerte Aufnahme errechnet sich zu $12.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$. Am Ende der 60-minütigen Infusionsperiode beträgt die gesteigerte Aufnahme von Phosphat noch $4.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$. Als Erklärung für eine gesteigerte Aufnahme bzw. für einen gesteigerten Phosphatbedarf der Leber käme unter anderem eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Phosphat-

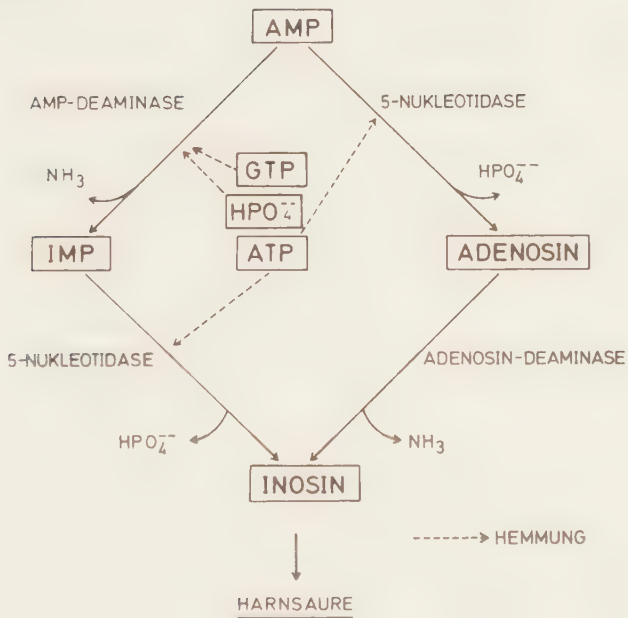


Abbildung 7 : Schematische Darstellung des ATP, GTP und Phospaht-Einfluß auf die Nukleotid-abbauenden Enzyme.

bindenden und Phosphatfreisetzenden Reaktionen in Frage. Eine Erklärung für diese Verschiebung im Falle der Fruktose findet sich in der Besonderheit ihres Stoffwechsels in der Leber. Die Fruktose wird fast ausschließlich von der Leber aufgenommen und im Cytosol mit Hilfe des Enzyms Kethexokinase zu Fruktose-1-Phosphat phosphoryliert (58). Diese Reaktion verläuft ca. viermal schneller als z.B. die Phosphorylierung von Glukose (2,31). Für jedes Molekül Fruktose welches umgesetzt wird, wird 1 Molekül ATP verbraucht. Fruktose-1-Phosphat wird nun mit Hilfe des Enzyms Ketose-1-Phosphataldolase zu Dihydroxyaceton-Phosphat und D-Glyceraldehyd gespalten. Nach WOODS et al. (65) sind zwar die relativen Umsatzgeschwindigkeiten dieser beiden Enzyme in der Leber gleich groß, trotzdem kommt es, wie Untersuchungen aus dem Arbeitskreis von KREBS (65) gezeigt haben, zu einem deutlichen Anstieg von Fruktose-1-Phosphat im Lebergewebe.

Eine verzögerte Spaltung von Fruktose-1-Phosphat könnte eventuell durch den bei dem Fruktoseumsatz beobachteten Anstieg von IMP bedingt sein, der durch den gesteigerten AMP-Abbau erklärt ist und nach Untersuchungen von WOODS et al. (65) die Keto-1-Phosphataldolase hemmt. Eine Hemmung konnte im Tierexperiment jedoch nur bei sehr hohen Fruktosekonzentrationen beobachtet werden, die gegenüber den bei unseren Versuchen erreichten Werten um den Faktor 3 höher lagen (36). Durch die Akkumulation von Fruktose-1-Phosphat wird in der Leberzelle anorganisches Phosphat dem Kreislauf der energiereichen Phosphate entzogen. Die Folge davon ist, daß die Leber vermehrt Phosphat von außen aufnehmen muß. Eine zweite Erklärung für den Phosphatabfall im Lebergewebe nach Fruktose wäre die Anhäufung von Glycero-1-Phosphat nach Verstoffwechslung des Zuckers(31,37,65).

Der gleiche Mechanismus wird auch bei der nach Aethanol-Infusion beobachteten gesteigerten Harnsäureproduktion der Leber diskutiert (26), hier ist es vor allem die Akkumulation von Glycero-1-Phosphat in der Leber, welches als Folge der nach Aethanolabbau auftretenden Redoxänderung anzusehen ist. Im Gegensatz dazu kommt es nach äquimolaren Glukosemengen zu keinem vermehrten Einstrom in die Leber, vergleiche hierzu Seite 34.

In der zweiten Hälfte des Fruktoseversuches nimmt die Phosphataufnahme der Leber wieder ab, 60 Minuten nach Start der Infusion beträgt der Einstrom noch $4.5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$. Eine Erklärung hierfür könnte eine schnell abfallende Phosphorylierungsrate für Fruktose während des Infusionsverlaufes sein. Die von DIETZE und Mitarbeitern (14) kalkulierte Phosphorylierungsrate fällt von $1.9 \mu\text{Mol/g Leber/Minute}$ zu Beginn der Infusion auf einen Mittelwert von $0.7 \mu\text{Mol/g Leber/Minute}$ gegen Ende der Infusion ab. Da auch die arteriellen Fruktosekonzentrationen gegen Ende des Versuches abnehmen, könnte eventuell ein nicht mehr voll gesättigtes phosphorylierendes Enzymsystem der Leber als Ursache für einen Rückgang der Phosphorylierungsrate in Frage kommen. Die Michaeliskonstante für Ketohexokinase in der Leber wird mit 0.2 bis 0.5 mMol angegeben (65), diese Konzentration wird möglicherweise nur auf dem Höhepunkt der arteriellen Fruktosekonzentration erreicht.

Neben dem "Phosphatmechanismus" wird auch der nach Fruktosezufuhr beobachtete ATP-Abfall im Lebergewebe als mögliche Ursache für die gesteigerte Harnsäurebildung diskutiert. Wie schon erwähnt, wird für die Phosphorylierung der Fruktose zu Fruktose-1-Phosphat ATP verbraucht. Ob jedoch bei der von uns gewählten Zufuhr rate von Fruktose die ATP-verbrauchenden Reaktionen durch ATP-regenerierende Reaktionen kompensiert werden können, kann nur durch Metabolitana-

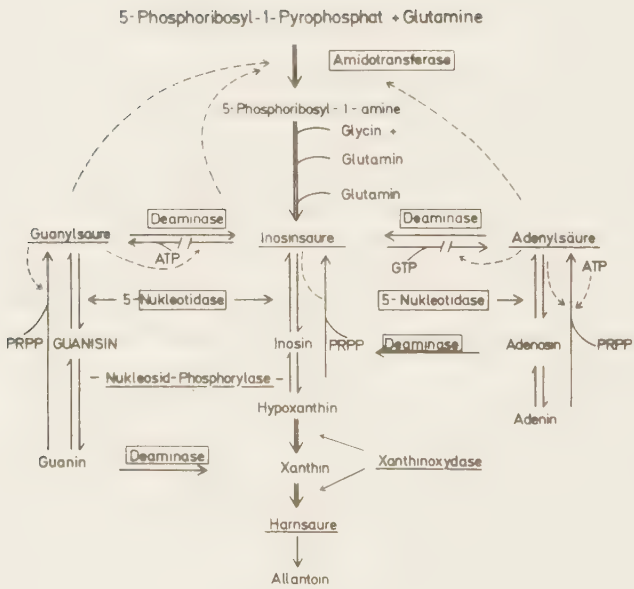


Abbildung 6: Schema des Purinkörperaufbaus und Abbaus.

lysen im Gewebe selbst geklärt werden. Immerhin konnte BODE et al. bei rascher Fruktosezufuhr einen deutlichen ATP-Abfall nach 30 Minuten im Lebergewebe des Menschen direkt messen (9). Ein indirekter Hinweis, daß auch bei unserer Versuchsanordnung das ATP zumindestens vorübergehend im Gewebe abfällt, ist die gesteigerte Harnsäurebildung selbst. Die Kette des Purinnukleotidabbaus wird nur dann bis zur Harnsäure ablaufen, wenn die Hemmung an den entsprechenden Nukleotidasen wegfällt, was nach Untersuchungen von WOODS et al. (65) durch ein ATP-Abfall zu erklären wäre.

.. Einfluß von Fruktose auf die Harnsäureausscheidung.

Trotz einer vermehrten Harnsäureausschüttung der Leber in das lebervenöse Blut kommt es bei unseren Versuchen zu keinem verwertbaren Anstieg der Harnsäurekonzentration im peripheren Blut. Für dieses Phänomen kann es zwei Erklärungen geben: Zum einen könnte eine gesteigerte Harnsäureausscheidung über die Nieren dafür verantwortlich zu machen sein, zum anderen käme ein veränderter Verteilungsraum für Harnsäure in Frage.

Was die Harnsäureausscheidung nach Fruktosezufuhr betrifft, so liegen die unterschiedlichsten Untersuchungsergebnisse vor. So wurde von einigen Autoren (32,33,60) eine verminderte Harnsäureausscheidung nach Fruktose beobachtet, während andere Untersucher eine unveränderte bzw. sogar eine gesteigerte Harnsäureausscheidung messen konnten (9,50). Übereinstimmend geht aus den Untersuchungen hervor, daß eine verminderte renale Ausscheidung erst bei höherer Dosierung vorkommt und daß dieses Phänomen durch eine Hyperlactatämie zu erklären ist. Wie Untersuchungen von GIBSON et al. (22) ergeben haben, führt Lactat bei einer Konzentration von über 2.5 mM zu einer verminderten renalen Harnsäureausscheidung. Bei geringerer

Dosierung dagegen wird eher eine vermehrte Ausscheidung festgestellt, diese ist wahrscheinlich durch eine osmotische Diurese zu erklären (29).

Wir haben bei unseren Experimenten neben der Harnsäureproduktion auch die Harnsäureausscheidung über die Nieren vor und während des Versuches bestimmt. Das gemeinsame Ergebnis war, daß in sämtlichen Fällen die stündliche Harnsäureausscheidung während des Versuches gegenüber der Ausscheidung vor dem Versuch deutlich gesteigert war. Bei einem Probanden (siehe Tabelle 5) konnten wir während des Infusionszeitraumes eine Harnsäureausscheidung messen, die 75 % der berechneten Harnsäurebildung der Leber entsprach. In einem anderen Fall (siehe Tabelle 15) betrug die Harnsäureausscheidung jedoch nur 40 % der berechneten Produktion. Bei beiden Probanden waren jedoch die peripher-venösen Harnsäurekonzentrationen vor und nach Beendigung des Versuches im wesentlichen unverändert. Bei dem Probanden, bei dem die Ausscheidung 75 % der kalkulierten hepatischen Harnsäurebildung betrug, erreichten die arteriellen Lactatkonzentrationen erst gegen Ende des Versuches eine Konzentration von annähernd 2,3 mM, also ohnehin nicht die Grenze, bei der eine verminderte tubuläre Harnsäuresekretion beobachtet werden konnte (22). In dem Fall, in dem nur 40 % der kalkulierten hepatischen Produktion während des Versuchszeitraumes über die Nieren ausgeschieden wurde, stiegen die arteriellen Lactatkonzentrationen jedoch schon während des Versuches auf Werte über 3 mM an, so daß also die geringe Ausscheidung hierdurch zu erklären wäre.

Ein Hinweis dafür, daß vermehrt aus der Leber ausgeschüttete Harnsäure nur dann zu einem Harnsäureanstieg im peripheren Blut führt wenn sie nicht über die Nieren abfließen kann, zeigen unsere Fruktoseinfusionsversuche bei einem anephrischen Patienten.

Tabelle 15

Harnsäureausscheidung der Niere bei dem 15 h nüchternen Probanden L.G. vor einer Fruktoseinfusion und während einer Fruktoseinfusion. (10 g in 5 Minuten, danach 0.5 g/kg/Stunde.)

	Vor Infusion	Während Infusion
Harnmenge	16 ml/h	150 ml/h
Fraktionelle Harnsäureausscheidung	5.9	7.6
Absolute Harnsäureausscheidung	6.6 mg/h	30 mg/h

Während des gesamten Versuchszeitraumes wurden von der Niere insgesamt 90 mg Harnsäure ausgeschieden.

Dieser Patient erhielt unmittelbar vor der Dialyse die gleiche Fruktoseinfusion wie die anderen Probanden. Die Harnsäurekonzentrationen steigen nach Fruktoseinfusion im Blut an und haben am Ende des Versuches Werte erreicht, die 30 % über den Ausgangswerten liegen. Die Lactatkonzentrationen übersteigen während der Infusion ohnehin nicht Werte von 2 mM. Der lang anhaltende Anstieg der Harnsäurekonzentration im peripher-venösen Blut ist darauf zurückzuführen, daß die in der Leber vermehrt gebildete Harnsäure **nicht** über die Niere ausgeschieden werden **kann**. Veranschlagt man für diesen 60 kg schweren anephrischen Patienten einen Verteilungsraum von ca. 25 l und legt man eine Harnsäuremehrproduktion von 0.4 g zu Grunde, so entspricht der gemessene Harnsäureanstieg im Mischblut in etwa dem angenommenen Harnsäurezufluß. Die gleiche Infusion wurde bei dem selben Patienten nach einer Allopurinol-Vorbehandlung wiederholt. In diesem Fall konnte keine Änderung der Harnsäurekonzentration im Blut nach Fruktosegabe beobachtet werden. Allopurinol hemmt das Enzym Xanthinoxidase, welches die Umwandlung von Xanthin zur Harnsäure **katalysiert**. Die Fruktoseinfusion kann somit keine vermehrte Harnsäurebildung auslösen, so daß auch ein Anstieg im Blut ausbleiben mußte.

5. Einfluß von Fruktose auf den Verteilungsraum für Harnsäure.

Der fehlende peripher-venöse Harnsäureanstieg bei unseren Versuchen könnte neben der gesteigerten renalen Harnsäureausscheidung auch durch einen geänderten Verteilungsraum für Harnsäure bedingt sein. Mit Hilfe von Isotopen-Verdünnungsversuchen mit markierter Harnsäure konnte man beim Affen während einer hochdosierten Fruktoseinfusion eine Vergrößerung des Harnsäurepools auf Grund einer erhöhten turn-over-Rate nachweisen (60). Die markierte Harnsäure wurde

bei diesen Versuchen innerhalb von 30 Minuten in dem mischbaren Raum für Harnsäure verteilt. Unterschiedliche Ergebnisse nach Fruktoseinfusionen beim Menschen deuten darauf hin, daß auch hier der Verteilungsraum für Harnsäure nicht immer konstant bleibt (33). So konnte bei gesunden Probanden und auch bei einem Teil von Gichtpatienten nach einer Fruktoseinfusion von 1.5 g Fruktose/kg/Stunde ein Anstieg der Harnsäure im peripheren Blut beobachtet werden (33). Der Anstieg blieb jedoch bei Gichtpatienten, bei denen schon vor dem Versuch erhöhte Harnsäurespiegel vorlagen, aus. SEEGMILLER et al. (57) und SCOTT et al. (55) beschreiben einen deutlichen Zusammenhang zwischen Poolgröße und Höhe der Serumharnsäurekonzentration. Es ist also durchaus möglich, daß bei den Gichtpatienten, bei denen der Harnsäureanstieg ausblieb, die vermehrt gebildete Harnsäure sich in einem größeren Pool verteilte, ohne daß die peripher-venösen Harnsäurekonzentrationen verändert wurden. Aus diesen Untersuchungen geht nicht hervor, auf welche Kompartimente sich der Verteilungsraum für Harnsäure beschränkt. Nach Untersuchungen von WYNGARDEN (66) macht der Extrazellulärraum ca. 50 % des gesamten mischbaren Raumes für Harnsäure aus. Inwieweit auch der Intrazellulärraum für die Verteilung von Harnsäure zur Verfügung steht ist schwer zu sagen. Unterschiedliche Harnsäurekonzentrationen in verschiedenen Organen deuten darauf hin, daß die Zellmembranen dieser Organe in unterschiedlichem Maß für die Harnsäure durchlässig sind (28). So konnte von GUDZENT (28) die höchsten intrazellulären Harnsäurekonzentrationen in der Leber und in der Milz gemessen werden. Auch die roten Blutkörperchen kommen für die Aufnahme von Harnsäure in Frage. Da das Verhältnis der Harnsäurekonzentration im Erythrozyten zum Plasma 0.55 beträgt (28), ist zu diskutieren, ob bei einem raschen Harnsäureangebot die Erythrozyten Harnsäure vermehrt aufnehmen können bis ein Konzentrationsausgleich erreicht ist. Bei

anderen Purinbasen konnte eine vermehrte Aufnahme bereits gemessen werden (29). Die gleichbleibenden Hämatokritwerte (siehe Tabelle 16) vor und während des Infusionszeitraumes sprechen zumindest gegen einen Verdünnungseffekt im Intravasalraum.

6. Einfluß der Harnsäure-Neusynthese auf die Serum-harnsäurekonzentration.

Für den nach Fruktosezufuhr beobachteten Harnsäureanstieg im Serum wird neben einem gesteigerten Purinkörperabbau und einer verminderten renalen Harnsäureausscheidung auch eine gesteigerte Purinbiosynthese und damit Harnsäureneusynthese diskutiert.

Für diese Vorstellung werden Ergebnisse herangezogen, in denen es nach Fruktose zu einer Erhöhung der PP-Ribose-P-Konzentration (5-Phospho-ribosyl-1-Pyrophosphat) kommt, die wiederum zu einer gesteigerten de Novo-Purinsynthese führt, da PP-Ribose-P ein begrenzender Faktor für die de Novo-Synthese aus Aminosäuren darstellt (19). Zwar konnte man bei in vitro Versuchen eine Anregung der Bildung von PP-Ribose-P in menschlichen Erythrozyten zeigen, jedoch blieb dieser Effekt bei den in vivo Versuchen aus (19). FOX und KELLY (20) fanden nach Fruktosezufuhr einen Abfall des PP-Ribose-P und des Ribose-5-Phosphats in den Erythrozyten, den sie durch eine gesteigerte Resynthese der freien Basen wie Hypoxanthin erklärten. Es gibt noch weitere Erklärungen, die gegen die Annahme sprechen, daß eine gesteigerte de Novo-Synthese für die bei unseren Versuchen gefundene Harnsäuremehrproduktion verantwortlich zu machen ist. So konnte man bei Patienten mit einer hereditären Fruktoseintoleranz, bei denen auf Grund einer fehlenden Metabolisierung von Fruktose-1-Phosphat die Bildung von PP-Ribose-P nicht möglich ist, trotzdem einen Anstieg der Harnsäure im Blut messen (20). Außerdem ist der beste Stimulator der Harnsäure-Neusynthese, das 2-Aethylamino-1,3,4-Thia-

Tabelle 16

Hämatokrit-Werte (%) des arteriellen und leber-
venösen Blutes bei 15 h nüchternen Probanden vor
und nach 60 minütiger Fruktoseinfusion.

Proband		Hämatokrit (%) vor Fruktose	Hämatokrit(%) nach Fruktose
W.H.	A	44	42
	LV	45	44
R.St.	A	41	38
	LV	40	38
R.Mn.	A	41	42
	LV	45	44
F.S.	A	43	40
	LV	44	41
A.R.	A	44	42
	LV	44	42
H.G.	A	41	39
	LV	42	42
M ±SEM	A	42.3 0.6	40.5 0.7
	LV	43.3 0.8	41.8 0.9

diazol erst nach ein bis zwei Tagen in der Lage, einen messbaren Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blut zu bewirken (56), wogegen bei unseren Versuchen bereits nach 5-minütiger Fruktoseinfusion eine deutliche Harnsäureausscheidung aus der Leber zu messen war. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der gesteigerte Abbau von präformierten Purinnukleotiden seinerseits zu einer gesteigerten Purinkörper-Neusynthese führt, dieser Prozeß wird jedoch erst nach längerer Zeit in Gang kommen (56).

7. Extrahepatische Harnsäurebildung.

Die komplexe Blutversorgung der Leber bedingt, daß man aus arterio-lebervenenösen Konzentrationsbestimmungen nicht zwingend auf eine Bildung bzw. Verbrauch in der Leber schließen darf, so daß man streng genommen nur von einer "Splanchnicus-Produktion" sprechen kann. Orientierende simultane Harnsäurebestimmungen in Pfortader und Arterie zeigen jedoch, daß unter Standardbedingungen, das heißt 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit, das Harnsäureangebot an die Leber in Pfortader und Arterie annähernd gleich groß ist (GRUNST, unveröffentlichte Daten), so daß, was die Harnsäure angeht, von einer Leberproduktion gesprochen werden kann. Es ist jedoch bekannt, daß die Darmmukosa das Enzym "Xanthinoxidase", welches Xanthin in Harnsäure umwandelt, zwar in ausreichender Aktivität besitzt (44), trotzdem kann man davon ausgehen, daß die nach parenteral zugeführte Fruktose vermehrt gebildete Harnsäure ausschließlich aus der Leber kommt. Für diese Annahme spricht, daß Fruktose nur in der Leber zu Fruktose-1-Phosphat phosphoryliert wird und die oben beschriebenen Stoffwechsel-Veränderungen in der Leber wie Phosphat- und ATP-Abfall auslöst, von denen ein Einfluß auf den Purinkörperabbau angenommen wird. Außerdem wird diese Annahme auch von Untersuchungen am perfundierten Herzen unterstützt (34), wo nach Fruktosegabe kein vermehrter Purinkörperabbau

gemessen werden konnte, da der Herzmuskel Fruktose nur mit unbedeutender Geschwindigkeit aufgenommen hat. Zwar vermag auch die Darmmukosa Fruktose in geringer Menge aufzunehmen, es gibt zur Zeit allerdings keinen Anhalt dafür, daß dadurch ein wesentlicher Purinkörperabbau ausgelöst wird. Eine Verwertung von Nahrungspurinen spielt nach 15-stündiger Nüchternperiode keine Rolle, da eine Resorption von Purinderivaten nach derartig langer Nahrungskarenz nicht beobachtet wurde. Daß zwar auch andere Organe außer der Leber an einem Harnsäureanstieg mitbeteiligt sein können, geht aus der Beobachtung hervor, daß in Organen wie Milz und Knochenmark bei bestimmten Hämoblastosen ein vermehrter Zelluntergang und ein vermehrter Anfall von Purinderivaten gemessen wurde (39). Diese Purinkörper gelangen über den Blutweg zur Leber, wo sie dann zu Harnsäure synthetisiert werden. Durch Allopurinol, einem Hemmer der Xanthinoxidase, konnte dieser letzte Umwandlungsschritt blockiert werden, so daß ein Harnsäureanstieg ausblieb.

8. Einfluß von Glukose auf die Harnsäurebildung.

Nach Zufuhr äquimolarer Glukosemengen kam es bei unseren Versuchen weder zu einer gesteigerten Harnsäureausschüttung aus der Leber, noch zu einer gesteigerten Phosphataufnahme. Darüber hinaus konnte auch kein Lactatanstieg im Blut gemessen werden, wie es z.B. nach vergleichbarer Fruktoseinfusion zu sehen ist, so daß ein Effekt auf die renale Harnsäureausscheidung auch nicht zu erwarten wäre. Diese Unterschiede sind durch die Besonderheiten des Kohlenhydratstoffwechsels zu verstehen. Da die Umsatzrate von Glukose in der Leber nach den Untersuchungen von DIETZE (14) mit 280 nMol/g Leber/Minute zu Beginn der Infusion nur ungefähr 1/3 der Umsatzrate von Fruktose ausmacht, wird das Gleichgewicht zwischen ATP-verbrauchenden und ATP-regenerierenden Prozesse nicht gestört sein. Diese Annahme wird durch Untersuchungen

von BODE bestätigt, bei denen er nach Glukosezufuhr in der menschlichen Leber keinen ATP-Abfall messen konnte (10). Da sich in der Leber nach Glukosezufuhr keine phosphorylierten Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels anhäufen (10), die dem Kreislauf der energiereichen Adenosinphosphate Phosphat entziehen könnten, ist ein Abfall des intrazellulären Phosphates nicht zu erwarten. Daher wird, im Gegensatz zur Fruktose, nach parenteraler Glukosezufuhr kein verstärkter Phosphateinstrom in die Leber gemessen. Ob allerdings die langsamere Phosphorylierungsrate bei Glukose im Gegensatz zu der schnellen bei Fruktose auf unterschiedlichen Aktivitäten der beteiligten Enzyme zurückzuführen ist (52), oder ob der Eintritt von Glukose bzw. Fruktose in die Leberzelle der limitierende Schritt ist, konnte bis heute noch nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden. Da nun nach unseren Untersuchungen weder eine Änderung der intrazellulären Phosphatkonzentration noch der ATP-Konzentration nach parenteraler Glukosezufuhr zu erwarten sind, entfällt auch der Einfluß auf die den Purinkörperabbau regulierenden Enzyme (5,46).

9. Klinische Bedeutung dieser Ergebnisse.

Seit vielen Jahren wird Fruktose neben Glukose und anderen Zuckeraustauschstoffen in der Infusionstherapie in der Medizin angewendet. Für eine breite Verwendung von Fruktose als Austauschstoff für Glukose sprechen in erster Linie folgende Eigenschaften:

1. Die insulinunabhängige Verwertung im Muskel (63)
2. Die bessere Verwertung bei diabetischer Stoffwechsellage (6)
3. Die gestörte Glukoseverwertung unter Stresssituationen (3, 6,53)
4. Die rasche Auffüllung der Glykogendepots in der Leber (7,16)
5. Die geringe ketogene Eigenschaft von Fruktose (43)

6. Die stärkere wasserbindende Eigenschaft (geringe osmotische Diurese) (43)

Gegen eine kritiklose Verwendung von Fruktose in der Infusionstherapie sprechen unter anderem unerwünschte klinische Nebenwirkungen, deren Auftreten jedoch im wesentlichen dosisabhängig zu sein scheinen. Eine der bekannten Nebenwirkungen ist das Auftreten einer Hyperurikämie. Ein Anstieg der Harnsäurekonzentration im venösen Blut wird jedoch nur bei hoher und rascher Zufuhr von Fruktose beobachtet, während er nach vergleichbarer Glukoseinfusion nicht zu sehen ist. So fanden mehrere Untersucher zwar einen Harnsäureanstieg nach einer Zufuhr rate von 1.0 g bis 1.5 g Fruktose/kg und Stunde (20,32), während er bei einer Geschwindigkeit von 0.5 g Fruktose/kg und Stunde ausblieb (50). Klinische Beschwerden in Form von Gichtanfällen wurden jedoch weder bei gesunden Probanden noch bei Patienten mit einer Gichtdiathese bzw. manifester Gicht nach rascher Fruktoseinfusion beschrieben (33). Selbst bei Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten konnte auch nach einer hohen Zufuhr rate von Fruktose, die nur in einem Teil der Fälle zu einem weiteren Anstieg der Serumharnsäure führte (4, 8, 23, 33, 41, 62), keine Gichtanfälle ausgelöst werden. Obgleich nun der Harnsäureanstieg im Blut nicht mit einer Schädigung gleichzusetzen ist, so deutet sein Auftreten unter anderem darauf hin, daß in der Leber verschiedene Stoffwechselvorgänge ablaufen. Aus arteriolebervenösen Konzentrationsbestimmungen bzw. aus den berechneten Produktionsraten ist dagegen sehr viel genauer auf die Stoffwechselauswirkungen in der Leber, die durch die Kohlenhydratzufuhr bedingt sind, zu schließen. Eine Steigerung der hepatischen Harnsäureproduktion, die von uns nach Fruktosezufuhr direkt bestimmt wurde, läßt den Schluß zu, daß in diesem Zeitabschnitt äquimolare Mengen an Purinkörpern der Leber irreversibel verloren gehen. Indirekt deutet

dieser Befund, wie schon erwähnt, auf einen vorübergehenden ATP-Abfall hin. Der vermehrte Phosphateinstrom während der Fruktosezufuhr läßt erkennen, daß die Leber auf extrazelluläre Phosphatreserven angewiesen ist; dieser Befund war zumindest in der ersten Hälfte unseres Versuches besonders deutlich ausgeprägt. Der Abfall von ATP und die Verarmung der Leber an Nukleotiden könnte bei Patienten mit einer akuten Leberinsuffizienz (z.B. nach einer Tetrachlor-Kohlenstoff Vergiftung, Schockzustand und bei einer schwer verlaufenden Hepatitis) eine Rolle spielen. Bei diesen Patienten wurde zwar in vivo noch kein ATP-Abfall während einer Fruktoseinfusion direkt nachgewiesen, trotzdem kann davon ausgegangen werden, daß bei einer derart vorgeschädigten Leber oder bei einer Leber, die auf Grund der Vorschädigung zu einer gesteigerten Regeneration angehalten ist, solche tiefgreifenden Veränderungen, wie sie eine hochdosierte Fruktoseinfusion im Purinkörpernukleotidstoffwechsel auslösen, sich eher negativ für die Ausheilung auswirken. So berichten STEFFEN et al. (61) über eine Hemmung der Cholestase während einer Fruktoseinfusion und BODE (11) konnte in Rattenlebern nach einer Tetrachlorkohlenstoffschädigung unter Fruktosezufuhr einen Transaminasanstieg messen. Eine weitere Folge des ATP-Abfalles könnte zumindest bei vorgeschädigter Leber die Hemmung der RNS- und damit auch der Protein-Synthese sein, außerdem ist zu diskutieren, ob nicht energieabhängige Syntheseschritte wie z.B. die Bildung von Harnstoff aus Ammoniak dadurch beeinträchtigt sind. Die Folge derartiger Stoffwechselstörungen könnten letzten Endes morphologische Veränderungen von Zellorganellen in der Leberzelle selbst sein. Derartige Veränderungen wurden bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen in Rattenlebern nach hoher Fruktosezufuhr beobachtet (1,11,24,48,67). Bei Kindern mit hereditärer Fruktoseintoleranz konnte nach einer Fruktosebelastung zwar mikroskopisch keine Veränderung in der Leber

festgestellt werden, jedoch ergaben elektronenmikroskopische Untersuchungen bereits deutliche Veränderungen, die auf eine Schädigung rückschließen lassen (24,48). Darüberhinaus traten bei diesen Patienten nach oraler Fruktosegabe Symptome wie Erbrechen und Schockzustand auf. Die Ursache für diese klinische Symptomatik ist zwar noch nicht bekannt, eventuell könnte dieses Auftreten jedoch Folge des "Phosphat-Trapplings" sein, zumal bei diesen Fällen zwar Fruktose zu Fruktose-1-Phosphat phosphoryliert wird, jedoch die Freigabe von Phosphat durch den Enzymdefekt verlangsamt ist. Neben diesen genannten Nebenwirkungen können nach Fruktosezufuhr noch weitere Stoffwechseländerungen auftreten, von denen negative Auswirkungen zu erwarten sind. Für den Fall der Lactatanhäufung sind derartige Nebenwirkungen beschrieben worden, sie können bei Vorhandensein von ungünstigen Bedingungen zu dem klinischen Vollbild der Lactatacidose beitragen (17).

Bei Glukoseinfusionen wurden die oben erwähnten Nebenwirkungen bisher nicht beschrieben. Allerdings besteht bei einer zu hohen Dosierung von Glukose die Gefahr einer Zuckerentgleisung, vor allem bei Diabetikern (43) und auch bei Patienten mit einer latenten Anlage zur Zuckerstoffwechselstörung. Welchen von den beiden Zuckern in der Infusionstherapie der Vorzug zu geben ist, läßt sich nur von Fall zu Fall entscheiden. Sicher sind bei Frischoperierten, die keinerlei Schäden an der Leber aufweisen andere Maßstäbe anzulegen wie bei Patienten, bei denen ein Leberschaden vorliegt oder gar eine Teilresektion durchgeführt wurde. Nach partiellen Hepatektomien ist neuerdings ein vorübergehender Harnsäureabfall beschrieben worden, er deutet unter anderem darauf hin, daß in dieser Phase die Purinnukleotide vermehrt für die Resynthese verbraucht wurden (GRUNST et al. 27). In früheren Veröffentlichungen (21) wurde vor allem auf die Vorteile der Fruktoseinfusion bei der Behandlung von Lebererkrankungen hingewiesen.

Diese Annahme basierte auf den biochemischen Besonderheiten des Fruktosestoffwechsels und in der Vorstellung, daß bei der Verwertung von Fruktose eine bessere Energiebereitstellung für die Leber erreicht wird. Bei gesunden Menschen sind wahrscheinlich keine negativen Auswirkungen auch nach parenteraler Fruktosezufuhr zu erwarten, denn sonst wäre bei dieser langen Anwendungszeit dieses Zuckers Nebenwirkungen nicht unbemerkt geblieben, zumal außerdem ein Großteil der Bevölkerung bei dem Verbrauch von Obst und damit von Fruchtzucker ja auch beträchtliche Mengen von Fruktose zu sich führt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von parenteraler Fruktose- und Glukosezufuhr auf die Harnsäureabgabe und Phosphataufnahme der menschlichen Leber untersucht. Wir untersuchten 15 gesunde Probanden und einen anephrischen Patienten. Die Harnsäure- bzw. Phosphatproduktion wurde aus dem Produkt der arterio-leber-venösen Metabolitkonzentrationen und dem Leberdurchfluß, der mittels der $^{133}\text{Xenon}$ inhalationstechnik bestimmt wurde, kalkuliert.

1. Nach einer Fruktosezufuhr von 10 g in den ersten 5 Minuten und anschließend 0.5 g pro kg Körpergewicht und Stunde kam es zu einem deutlichen Anstieg der Harnsäurekonzentration in der Lebervene, während die arteriellen Konzentrationen unverändert blieben. Die während der Kontrollperiode berechnete Harnsäureproduktion betrug ca. 0.076 mg/100 g Leber/Minute, nach Infusionsbeginn erreichte sie eine Rate von ca. 0.6 mg/100 g Leber/Minute und am Ende der Infusion betrug sie noch ca. 0.3 mg/100 g Leber/Minute.
2. Während der Kontrollperiode gab die Leber kleine Mengen von Phosphat an das Blut ab, die Geschwindigkeit lag bei 2.3 $\mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$. Nach 10-minütiger Infusion kam es zu einem verstärkten Einstrom von Phosphat in die Leber, die maximale Geschwindigkeit betrug ca. 12.5 $\mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$, gegen Ende des Versuches nur noch ca. 4.5 $\mu\text{Mol}/100 \text{ g Leber/Minute}$.
3. Obwohl die Leber während parenteraler Fruktosezufuhr Harnsäure an das Blut abgibt, bleibt die peripher-venöse Harnsäurekonzentration vor und nach Zufuhr unverändert.
4. Während der Fruktoseinfusion kam es zu einer gesteigerten renalen Harnsäureausscheidung. Die Laktatkonzentrationen erreichten nur in Ausnahmefällen eine so hohe Konzentration, daß sie die Harnsäureausscheidung über die Nieren hätte beeinträchtigen

können. Die Harnsäureausscheidung betrug bei Einzelversuchen bis zu 70 % der berechneten Harnsäureproduktion.

5. Bei dem funktionell anephrischen Patienten kam es nach der Fruktoseinfusion zu einem Anstieg der Harnsäure im peripheren Mischblut. Dieser Anstieg entsprach der bei dem Normalkollektiv berechneten hepatischen Harnsäureproduktion. Nach Allopurinol-Vorbehandlung blieb der periphere Harnsäureanstieg aus.
6. Während einer Glukosezufuhr von 10 g Glukose in 5 Minuten und anschließend 0,5 g pro kg Körpergewicht und Stunde kam es zu keinen verwertbaren Änderungen der Harnsäurekonzentrationen in Lebervene und Arterie. Da auch die Leberdurchblutung während der Glukoseinfusion gegenüber der Kontrollperiode gleich blieb, war auch die berechnete Harnsäureproduktion vor und während der Infusion gleich.
7. Nach 10-minütiger Glukoseinfusion nimmt die Leber im Gegensatz zu den Fruktoseinfusionsversuchen nur geringe Mengen von Phosphat (ca. 5 nMol/g Leber/Minute) auf, gegen Ende der Glukoseinfusion gibt die Leber wieder Phosphat in kleinen Mengen an das Blut ab.
8. Als Ursache für die vermehrte Harnsäureproduktion der Leber während parenteraler Fruktosegabe kommt am ehesten ein gesteigerter Abbau der präformierten Purinnukleotide in Frage, der wiederum durch den Abfall von Phosphat und ATP im Lebergewebe ausgelöst wird. Durch das Absinken von Phosphat und ATP fällt die Hemmwirkung auf die den Purinnukleotidabbau regulierenden Enzyme weg.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adachi, F.
Yu, D. T.
Phillips, M. J. An ultrastructural study of fructose-induced hepatic cell injury. Comparison of human exp. Lesions. Virchows Arch. path. Anat. B 10 200 (1972).
2. Adelman, R. C.
Ballard, F. J.
Weinhouse, S. Purification and properties of rat liver fructokinase. J. biol. Chem. 242, 3360 (1967).
3. Ahnfeld, F. W.
et al. Die Eignung von Nicht-Glukose-Kohlenhydraten für die parenterale Ernährung. Infusionsther. 2, 227-228 (1975).
4. Al-Hujaj, M.
Schönthal, H. Fruktosebelastungstest und Gicht. Med. Welt 22, 1887 (1971).
5. Baer, H. P.
Drummond, G. J.
Duncan, E. L. Formation and deamination of adenosin by mammalian muscle enzymes. Molec. Pharmacol. 2, 67 (1966).
6. Bässler, K. H. Die Rolle der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. Z. Ernährungswiss. 10, 57 (1971).
7. Becker, K. Die D-Glukose bei künstlicher Ernährung und in der Therapie. In H. Barteheimer, W. Heyde, W. Thorn: D-Glukose und verwandte Verbindungen in Med. und Biol. F. Enke, Stuttgart 1055 (1966).
8. Bianco, G.
Lunghetti, R.
Di Paolo, N.
Bravi, A.
Carcassi, A. La prova da carico di fruttosio nei soggetti normali e nei goticosi. Rheumatismo 21, 265 (1969).
10. Bode, J.
Bode, Ch.
Rumpelt, H. J.
Zelder, O. Loss of hepatic adenosine phosphates and metabolic consequences following fructose or sorbitol administration in man and in rat. Iunquist, Tygstrup and Hess-Thayssen Regulation of hepatic metabolism. (Munksgaard, Kopenhagen, im Druck).

11. Bode, Ch. Unerwünschte Stoffwechselwirkung bei Gabe höherer Dosen von Fruktose und Sorbit.
Infusionstherapie 1, 558 (1974).
12. Curren, P.W.
Pruitt, F.A. Absence of fructose-induced hyperuricemia in men.
Lancet I, 839 (1970).
13. Dietze, G.
Wicklmayr, M.
Czempiel, H.
Hepp, D.
Jörn, E.
Henftling, G.
Mehnert, H. Zur Analyse der leber-venösen ¹³⁵Xenon-Clearance nach Zufuhr des Gases durch Inhalation.
Klin.Wschr. 52, 639 (1975).
14. Dietze, G. Habilitationsschrift Med. Fak.
München, 1974.
15. Förster, H.
Boecker, S.
Ziege, M. Anstieg der Konzentration der Serumharnsäure nach akuter und nach chronischer Zufuhr von Saccharose, Fruktose, Sorbit und Xylit.
Med. u. Ernährung 13, 193 (1972).
16. Förster, H.
Lerche, D.
Hoos, L. Einfluß von Fruktose, Sorbit und Xylit auf die Glukoneogenese und die Glykogenspeicherung.
7.Kongr.Dtsch.Diabet.Ges.
Bad Nauheim, (1972).
17. Förster, H.
Meyer, E.
Ziege, M. Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin nach hochdosierten Infusionen von Sorbit Xylit und Fruktose.
Klin.Wschr. 45, 436 (1967).
18. Förster, H.
Mehnert, H.
Alough, I. Anstieg der Serumharnsäure nach Verabreichung von Fruktose.
Klin.Wschr. 45, 436 (1967).
19. Fox, I.H.
Kelly, W.N. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in men.
Presented at the annual meeting of the American Rheumatism Association
San Diego (1971).

20. Fox, I. H.
Kelly, W. N. Mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. Metabolism Vol. 21, No 8, 713 (1972)
21. Gheorghiu, T.
Philippen, R. Zur Therapie des Koma hepaticum. Therapiewoche 20, 2104 (1970).
Frotz, H.
22. Gibson, H. V.
Doisy, E. A. A note on the effect of some organism acids upon the uric acid excretion of man. J. biol. Chem. 66, 521 (1925).
23. Giordani, G.
Minuto, F. L'iperuricemia da fruttosio. Rheumatismo 20, 124 (1968).
Caraceni, C. E.
Scopinaro, N.
24. Goldblatt, P.
Witschi, H. Some structural and functional consequences of hepatic adenosine triphosphate deficiency induced by intraperitoneal D-fructose administration. Lab. Invest. 23, 378 (1970).
Friedmann, M. A.
Sullivan, R. J.
Shull, K. H.
25. Grunst, J. Noch nicht veröffentlichte Daten.
26. Grunst, J. Habilitationsschrift Med. Fak. München, 1974.
27. Grunst, J. Stoffwechseländerungen nach partieller Hepatektomie beim Menschen. 82. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. Wiesbaden (1976).
Fateh, R.
Lamerz, R.
Grundmann, R.
Pichlmeier, H.
Schildberg, F.
28. Gudzent, F. Gicht und Rheumatismus. Springer, Berlin 1928.
29. Gutman, A. B. Tubular secretion of urate in man. J. clin. Invest. 38, 1178 (1959).
Yü, T. F.
Berger, L.

30. Hayashi, T.T.
Gillo, D.
Robbins, R.
Sabbagha, R.E. Simultaneous measurement of plasma and erythrocyte oxypurines.
I. Normal and toxemic Pregnancy. Gynec. Invest. 3, 221 (1972).
31. Heinz, F.
Lamprecht, W.
Kirsch, J. Enzymes of fructose metabolism in human liver.
J. Clin. Invest. 47, 1826 (1968).
32. Heuckenkamp, P.U.
Schill, K.
Zöllner, N. Zum Mechanismus des Serumharnsäureanstiegs unter konstanter Fruktoseinfusion beim Menschen. Verh. dtsh. Ges. f. Inn. Med. 77, 177 (1971).
33. Heuckenkamp, P.U.
Hagen, K.
Mahrenholz, U.
Zöllner, N. Vergleichende Untersuchungen des Harnsäure- und Phosphatspiegels bei Gesunden und Patienten mit manifester Gicht während mehrstündiger i.v. Fruktosezufuhr.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 78, 1326 (1972).
34. Imai, S.
Riley, A.
Berne, R. Effect of ischemia on adenine nucleotides in Cardiac and skeletal muscle.
Circ. Res. Vol. 15, 443. (1964).
35. Kageyama, N. A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-satalase system.
Clin. chim. Acta 31, 421 (1971).
36. Kaufmann, U.
Froesch, E.R. Inhibition of phosphorylase-a by fructose-1-phosphate, Glycerphosphate and fructose-1-6-Diphosphate.
Europ. j. Clin. Invest. 2, 407 (1971).
37. Kjerulf-Jensen, K. The phosphate esters formed in the liver tissue of rats and rabbits during assimilation of hexoses and glycerol.
Acta Scand. Physiol. 4, 249 (1942).
38. Kety, S. The theory and application of the exchange of inert gas in lungs and the tissue.
Pharmacol. Rev. 2, 1 (1951).

39. Kühböck, J. Afshar, R. Steinbach, K. Willvonseder, R. Hyperurikämie und Niernefunktion bei Hämoblastosen. Wien. Z. Inn. Med. 49, 392 (1968).
40. Mäenpää, P. H. Raivio, K. L. Kekomäki, M. P. Liver adenine nucleotides: fructose induced depletion and its effect on protein synthesis. Science 161, 1253 (1968).
41. Matzkies, F. Harnsäurestoffwechsel nach Kohlenhydratzufuhr. Verh. d. 28 Tagung d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Erlangen 1973. Im: Becker, V., Hrsgb.: Gastroenterologie und Stoffwechsel. G. Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel.
42. Marschner, J. Diss. Med. Fak. München 1971.
43. Mehnert, H. Die Verwendung von Fruktose Sorbit und Xylit. Pfeiffer Handbuch des Diabetes mellitus, vol 2, p. 1069 (Lehmanns, München 1971)
44. Mertz, D. P. Gicht. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973 2. Auflage.
45. Molz, S. Diss. Med. Fak. München. In Vorbereitung.
46. Nikiforuk, G. Colowick, S. P. The purification and properties of 5-adenylic acid deaminase from muscle. J. Biol. Chem. 219, 119 (1956).
47. Perheentupa, J. Raivio, K. Fructose-induced hyperuricemia. Lancet 2, 528 (1967).
48. Phillips, M. J. Hetenyi, G. Adachi, F. Ultrastructural hepatocellular alterations induced by in vivo fructose infusion. Lab. Invest. 22, 370 (1970).

49. Raivio, K.L.
Kekomäki, M.P.
Mäenpää, P.H. Depletion of liver adenine nucleotides induced by d-fructose. *Biochem. Pharmacol.* 18, 2515 (1969)

50. Sahebjamī, H.
Scalettar, R. Effects of fructose infusions on lactate and uric acid metabolism. *Lancet* 1, 366 (1971).

51. Schapira, F.
Nordmann, Y.
Gregory, C. Hereditary alterations of fructose metabolizing enzymes. In: Symposium of clinical and metabolic aspects of fructose. Nikkilä and Huttunen (eds) Vammala: Vammalan Kirjapaino 1972.

52. Schmidt, E.
Schmidt, F.W. Enzyme activities in human liver. *Enzymbiol. clin.* 11, 67 (1970).

53. Schultis, K. Stress und Adaptationssyndrom aus chirurgischer Sicht. *Dtsch. med. Wschr.* 96, 1339 (1971).

54. Schultis, K. Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata. *Habilitationschr. Giessen* (1970).

55. Scott, J.T.
Holloway, H.I.
Glass, H.I. Studies of uric acid pool size and turnover rate. *Ann. rheum. Dis.* 28, 366 (1969).

56. Seegmiller, J.E.
Grayzell, A.T.
Liddle, L.
Wyngaarden, J.B. The effect of 2-ethylamino-1,3,4-thiadiazole on the incorporation of glycine into urinary purines and uric acid in man. *Metabolism* 12, 507 (1963).

57. Seegmiller, J.E.
Grayzel, A.T.
Laster, L.
Liddle, L. Uric acid production in gout. *J. Clin. Invest.* 40, 1304 (1961).

58. Sestoft, L.
Tenneson, K.
Hansen, F.V.
Damgaard, S.E. Fructose and glyceraldehyde metabolism in the isolated perfused pig liver. *Europ. J. Biochem.* 20, 542 (1972).

59. Smith, R.E. Morales, M.F. A note on the physiological arrangement of tissues. Bull Math.Biophys. 7, 47 (1945).
60. Simkin, P. Hexose infusion in Cebus Monkeys: Uric acid metabolism. Metabolism 21, 1029 (1972).
61. Steffen, Ch. Bode, Ch. Fischer, M. Choleresehemmung durch Fruktose und Sorbitol. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 670 (1974),
62. Stirpe, F. Della Corte, E. Bonnetti, E. Abbondanza, A. Abbati, A. De Stefano, F. Fructose-induced hyperuricemia. Lancet II, 1310 (1970).
63. Stremmel, W. Glukose-Fruktose: Zur Anwendung der beiden Zucker in der parenteralen Ernährung. Infusionthr. 2, 153 (1973/74).
64. Warburg, O. Chemische Konstitution von Fermenten. Ergebn.Enzymforsch. 7, 210(1938)
65. Woods, H.T. Feggelston, L.V. Krebs, H.A. The cause of the hepatic accumulation of fructose-1-phosphate on fructose loading. Biochem.J. 18, 2515 (1969).
66. Wyngaarden, J.B. Gout In: The metabolic basis of inherited disease. 2.Aufl. Hrsg. J.B.Stanbury J.B.Wyngaarden, D.S.Fredrickson Mc Graw Hill, New York 667 (1966)
67. Yu, D.T. Burch, H.B. Phillips, M.J. Pathogenesis of fructose hepatotoxicity. Lab. Invest. 20, 85 (1974).

Verzeichnis der Abkürzungen:

AMP	Adenosin-5'-monophosphat
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
IMP	Inosin-5'-monophosphat
GOT	Glutamat-oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-pyruvat-Transaminase
AP	Alkalische Phosphatase
Bili	Bilirubin
Chol	Cholesterin
TG	Triglyceride
mM	10^{-3} molar
μ Mol	10^{-6} Mol
ng	10^{-9} Gramm
M $\pm$ SEM	Mittelwert mit Standardabweichung des Mittelwertes

Herrn Priv. Doz. Dr. J. Grunst möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas, die mir jederzeit gewährte tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und die freundliche Übernahme des Referates danken.

L e b e n s l a u f

Am 8. Juni 1949 wurde ich als Sohn des Metzgermeisters Willi Hoppe und seiner Ehefrau Martha geb. Wiggert in Neustadt Kreis Hochschwarzwald geboren.

Nach vier Jahren Volksschule besuchte ich in Messkirch das dortige Progymnasium bis zur Mittleren Reife im Jahre 1966. Das Abitur legte ich an dem Staatlichen Gymnasium Sigmaringen am 11.6. 1968 ab.

Vom 1.7.1968 bis zum 31.6.1969 leistete ich meinen Wehrdienst in einer Sanitätseinheit ab.

Im Wintersemester 1969 begann ich an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Chemie und legte im Sommersemester 1971 das Vordiplom in Chemie ab.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich mit dem Studium der Medizin. Am 11.4.1972 legte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und am 12.4.1973 unterzog ich mich der ärztlichen Vorprüfung.

